

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und  
Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für  
Epidemiologie, vormals Vorstand: Prof. Dr. Dr. H.- Erich Wichmann  
in Zusammenarbeit mit  
dem Herzinfarktregister Augsburg (PD Dr. Christa Meisinger)  
und  
der Stabstelle Strahlenschutz - Medizinische Physik des Klinikum Augsburg (Dipl. Phys.  
Jürgen Kopp)

Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-  
Kreislauferkrankungen auf Basis der kooperative Gesundheitsforschung in  
der Region Augsburg (KORA)

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Naturwissenschaften  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Janina Höck  
aus  
Augsburg  
2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Ludwig-  
Maximilians-Universität München

Betreuer: Prof. Dr. Dr. H.- Erich Wichmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. Till Roenneberg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 25.11.2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungen</b>	<b>ix</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Wirkung ionisierender Strahlung . . . . .	1
1.2. Assoziation Strahlenexposition mit Herz-Kreislaferkrankungen . . . . .	3
1.3. Kritische Betrachtung der Methodik aus bisherigen Studien . . . . .	6
<b>2. Dosiskonzept für das Herz</b>	<b>9</b>
2.1. Grundlagen der Dosimetrie . . . . .	9
2.1.1. Medizinische Strahlenexposition der Bevölkerung . . . . .	10
2.1.2. Dosisgrößen zur Bestimmung der Strahlenexposition . . . . .	11
2.1.2.1. Allgemeine Dosisbegriffe . . . . .	11
2.1.2.2. Anwendung und Grenzen der effektiven Dosis . . . . .	13
2.2. Theoretische Aspekte zur Organdosisbestimmung . . . . .	15
2.2.1. Organdosisbestimmung in der Radiologie mit Konversionsfaktoren . . . . .	15
2.2.2. Herzdosisanteil bei der natürlichen Strahlung . . . . .	18
2.3. Methoden zum Dosimetriekonzept . . . . .	20
2.3.1. Radiologische Untersuchungen . . . . .	21
2.3.1.1. Konventionelles Röntgen . . . . .	21
2.3.1.2. Computertomografie . . . . .	27
2.3.1.3. Invasive Kardiologie . . . . .	34
2.3.2. Nuklearmedizin . . . . .	37
2.3.3. Kumulative Dosis . . . . .	40
2.3.4. Strahlentherapie . . . . .	41
2.4. Ergebnisse der Dosimetrie . . . . .	45
2.4.1. Konventionelle Radiologie . . . . .	45
2.4.1.1. Konversionsfaktoren . . . . .	45
2.4.1.2. Herzdosis bei konventioneller Radiologie . . . . .	49
2.4.2. Computertomografie . . . . .	54
2.4.2.1. CT-Konversionsfaktoren . . . . .	54
2.4.2.2. Herzdosisberechnung für CT mit Air-Kerma . . . . .	55

2.4.2.3.	Organdosis für das Herz mit CT-Protokollen . . . . .	62
2.4.2.4.	Retrospektive Organdosis für das Herz . . . . .	68
2.4.3.	Invasive Kardiologie . . . . .	72
2.4.3.1.	Konversionsfaktoren . . . . .	72
2.4.3.2.	Herzdosisbestimmung . . . . .	77
2.4.4.	Nuklearmedizin . . . . .	81
2.4.5.	Strahlentherapeutische Interventionen . . . . .	84
2.4.5.1.	Mammakarzinom . . . . .	84
2.4.5.2.	Morbus Hodgkin . . . . .	87
2.4.5.3.	Leukämie . . . . .	87
2.4.5.4.	Kopf-Hals-Karzinom . . . . .	88
2.4.5.5.	Radiojodtherapie . . . . .	88
2.5.	Diskussion des Dosimetriekonzepts . . . . .	90
2.5.1.	Konventionelle Radiologie: Diskussion und Ausblick . . . . .	90
2.5.2.	Computertomographie: Diskussion und Ausblick . . . . .	91
2.5.3.	Invasive Kardiologie: Diskussion und Ausblick . . . . .	94
2.5.4.	Zusammenfassung zur Herzdosis bei Strahlentherapie . . . . .	95
2.6.	Zusammenfassung des Dosimetriekonzepts . . . . .	96
<b>3.</b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>99</b>
3.1.	Einleitung . . . . .	99
3.1.1.	Risikofaktoren für Herz-Kreislaferkrankungen . . . . .	100
3.1.2.	Pathogenese eines Myokardinfarkts . . . . .	101
3.2.	Fall-Kontroll-Pilotstudie aus KORA . . . . .	102
3.2.1.	Zielsetzung . . . . .	102
3.2.2.	Strahlenanamnese . . . . .	103
3.2.3.	Studienpopulation . . . . .	105
3.3.	Methoden . . . . .	106
3.3.1.	Ein-/Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer . . . . .	106
3.3.2.	Fragebogendesign und Erhebungsinhalte . . . . .	107
3.3.2.1.	Allgemeine und klinische Anamnese . . . . .	107
3.3.2.2.	Strahlenanamnese . . . . .	108
3.3.3.	Validierung der Selbstangaben über Hausärzte und Patientenakten .	110
3.3.4.	Statistische Analyse . . . . .	112
3.4.	Ergebnisse der Fall-Kontroll Pilotstudie . . . . .	115
3.4.1.	Ergebnisse zur Datenerhebung . . . . .	115
3.4.1.1.	Beteiligung an den Befragungen . . . . .	116
3.4.1.2.	Beteiligung der Hausärzte bei der Validierung . . . . .	116
3.4.1.3.	Zusätzliche Validierungsmöglichkeiten . . . . .	117
3.4.2.	Auswertung allgemeine und klinische Anamnese . . . . .	119



---

3.4.3.	Datenanalyse zur Strahlenanamnese . . . . .	124
3.4.3.1.	Analyse der Rohdaten . . . . .	124
3.4.3.2.	Analyse mit 10 Jahren Latenzzeit . . . . .	130
3.4.3.3.	Analyse ohne Herzinfarkt-bedingte Untersuchungen . . . .	134
3.4.3.4.	Analyse ohne Indikation kardiovaskulärer Erkrankungen .	137
3.5.	Diskussion zur Machbarkeitsstudie . . . . .	141
3.5.1.	Bewertung der Ergebnisse zur Strahlenexposition . . . . .	143
3.5.2.	Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien . . . . .	144
3.5.3.	Stärken und Schwächen des Gesamtkonzepts . . . . .	145
3.5.3.1.	Stärken und Schwächen der retrospektiven Dosimetrie . .	145
3.5.3.2.	Stärken und Schwächen des Fall-Kontroll-Ansatzes . . . .	146
<b>4.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>147</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>149</b>
<b>6.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>153</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>158</b>
	<b>Anhang</b>	<b>171</b>
A.	Zusammenfassung Herzdosiswerte . . . . .	171
B.	Interviewmaterial . . . . .	175

## Kompetenzverbund Strahlenforschung am Klinikum Augsburg

*„Am 07. Februar 2007 wurde auf Initiative des Bundesforschungsministeriums und des Bundesumweltministeriums der Kompetenzverbund Strahlenforschung gegründet, um den über die letzten Jahre hinweg zu verfolgenden Rückgang der Strahlenforschung in Deutschland aufzuhalten und umzukehren. Ziel des Kompetenzverbundes ist es, die wissenschaftliche Strahlenforschung in Deutschland zu stärken und wieder mehr junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in diesem Bereich auszubilden. Schwerpunkte der Förderung sind die biologische Strahlenforschung, die klinische Strahlenforschung und der Bereich Strahlung und Umwelt. Dabei bezieht sich die Strahlenforschung auf die ionisierende und die UV-Strahlung. In enger Zusammenarbeit mit den Großforschungseinrichtungen und den Universitäten soll die wissenschaftliche Kompetenz wieder gewonnen und eine intensive Nachwuchsförderung ermöglicht werden. Im Rahmen dieses Kompetenzverbundes Strahlenforschung hat das Klinikum Augsburg (Medizinphysik und Strahlenschutz; Leitung: Dipl. Phys. Kopp) 2009 eine Kooperationsvereinbarung mit dem Helmholtz Zentrum München (Institut für Epidemiologie; Leitung: Prof. Wichmann/ KORA Herzinfarktregister; Leitung: Dr. Meisinger), der Ludwig-Maximiliansuniversität München und dem Bundesamt für Strahlenschutz geschlossen. Im Rahmen dieser Kooperation sollen Erkenntnisse zum Einfluss von Strahlung auf Herz- Kreislauferkrankungen gewonnen werden. Das Projekt läuft über drei Jahre und wird vom Bund mit knapp 100.000 Euro gefördert. Mit Hilfe einer Pilotstudie soll im Rahmen einer Promotionsarbeit die Machbarkeit einer Fall-Kontrollstudie zum Zusammenhang zwischen diagnostischer Strahlenbelastung und Herzinfarkt geprüft werden. In enger Zusammenarbeit mit KORA werden hierfür 200 Herzinfarktpatienten aus dem Register und 200 Kontrollprobanden aus dem bevölkerungsbasierten Survey mit einem speziell entwickelten Fragebogen zur Strahlenanamnese im medizinischen Bereich interviewt. Spezielle Herausforderungen sind hierbei einerseits die statistische Auswertung andererseits die retrospektive Dosimetrie. Als Teil eines deutschlandweiten Verbundprojektes wurden ein reger Austausch von Erkenntnissen und eine enge Zusammenarbeit zwischen jungen Wissenschaftlern und angesehenen Fachleuten etabliert.“*

<http://www.klinikum-augsburg.de/5188/Leistungsspektrum/Forschung.htm>

# Abstract

Radiation induced cardiovascular disease is a risk proven by many studies in patients exposed with high-doses from a thoracic radiotherapy. Since the theory of cardiovascular effects caused by low-doses of ionising radiation amongst the A-bomb survivors has been raised, much effort has been taken to get more information and significant results. Currently there is still no clear evidence of a threshold dose or a linear relation for doses below 0,5 Gy (energy dose).

The aim of this work was to develop a design for a feasibility study, based on the German cohort study KORA ('Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg'), for low dose radiation from diagnostic imaging and possibly induced myocardial infarction. To this end a completely new dosimetric system had to be set up to get the organ dose of the heart from different radiological examinations. This was achieved using conversion coefficients, calculated by Monte Carlo (MC) simulations with the mathematical or voxel phantoms from the 'Helmholtz Zentrum' Munich (HMGU, former 'Gesellschaft für Strahlenforschung' GSF), and a large benchmarking for the individual parameters depending on the examinations and patients.

The next step was to create a sensible questionnaire for a retrospective radiation anamnesis including data for confounding analysis. This questionnaire combined with the retrospective dosimetry was successfully tested in a pilot study. The setup was a case control study based on actual patients suffering from myocardial infarction who were included in the Augsburg KORA-Herzinfarktregister and an age and gender stratified control group recruited from the population-based KORA-cohort having no diagnoses of myocardial infarction.

Der Nachweis strahleninduzierter Herz -Kreislauf-Erkrankungen ist ein bekanntes und allgemein akzeptiertes Ergebnis aus vielen Studien mit Strahlentherapiepatienten, welche im Bereich des Thorax hohen Dosen ausgesetzt wurden. Seitdem in Studien mit Atombomben-überlebenden kardiovaskuläre Effekte auf Grund ionisierender Strahlung im Niedrigdosisbereich beobachtet werden konnten, wurden viele Bemühungen unternommen, um mehr Informationen und signifikante Ergebnisse zu dieser Theorie zu erhalten. Bis zum heutigen Tag gibt es jedoch zu der Thematik keine eindeutigen Belege für eine Schwelldosis oder einen linearen Dosisverlauf unterhalb 0,5 Gy (Energiedosis).

Ziel dieser Arbeit war es, ein Konzept für eine Machbarkeitsstudie basierend auf der deutschen Kohortenstudie KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) zu entwickeln. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Strahlung im Niedrigdosisbereich auf Grund medizinischer Diagnostik und dadurch möglicherweise induzierten Myokardinfarkten. Letztendlich wurde ein neuartiges Dosimetriemodell aufgestellt, das die Bestimmung der Organdosis des Herzens bei verschiedenen radiologischen Untersuchungen möglich machte. Mit Hilfe von Konversionsfaktoren, die aus Monte-Carlo (MC) Simulationen der mathematischen oder Voxel-Phantomen des Helmholtz Zentrum München (HMGU, ehemals 'Gesellschaft für Strahlenforschung' GSF) berechnet wurden, und einem großen Benchmarking zur Erfassung individueller patienten- und untersuchungsabhängiger Parameter konnte dieses Ziel erreicht werden.

Im nächsten Schritt wurde ein adäquater Fragebogen zur retrospektiven Strahlenanamnese entwickelt, der ebenfalls die Analyse von Confoundervariablen mit einbezog. Dieser wurde zusammen mit der retrospektiven Dosimetrie an Hand einer Pilotstudie erfolgreich getestet. Designt wurde eine Fall-Kontroll-Studie bestehend aus aktuellen Myokardinfarktpatienten, die im Augsburger KORA Herzinfarktregister aufgenommen worden waren, und eine dazu alters- und geschlechtsstratifizierte Kontrollgruppe ohne diagnostizierten Myokardinfarkt aus der bevölkerungsbasierten KORA Kohorte.

# Abkürzungen

AHS	Adult Health Study
AKS	Akutes Koronarsyndrom
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AMI	Akuter Myocardinfarkt ( engl.: Akute Myocardial Infarction)
a.p.	anterior-posterior
AP	Angina Pectoris
As	Ampere-Sekunde
BEIR	National Academy of Sciences Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BHT	Behelfstechnik
BLÄK	Bayerische Landesärztekammer
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Bq	Becquerel
cau	caudal
cra	cranial
CT	Computertomografie
DDREF	Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor
DFP	Dosisflächenprodukt
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DLP	Dosislängenprodukt
DRW	Diagnostische Referenzwerte
DSB	Doppelstrangbruch
ED	Erstdiagnose
ERR	Excess Relative Risk
eV	Elektronen-Volt
EV	Einverständniserklärung
FFA	Fokus-Film-Abstand
FHA	Fokus-Haut-Abstand
GE (BS)	General Electric (Brightspeed)
GSF	Gesellschaft für Strahlenforschung (das heutige HMGU)
Gy	Gray

---

HMGU	Helmholtz Zentrum München -Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
HKU	Herzkatheteruntersuchung
IAEA	International Atomic Energy Agency
IBE	Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
ICRP	International Commission on Radiological Protection
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
KA	Koronarangiographie
KERMA	Kinetic Energy Released per Mass
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
kV	Kilo-Volt
LA oder LCA	linkskoronare Angiographie
LAO	left anterior oblique
lat.	lateral
LET	Linearer Energietransfer
LNT	Linear Non-Threshold
log. Reg.	logistische Regressionsanalyse
LuFu	Lungenfunktion
LV	Linksventrikulographie
mA	milli-Ampere
MC	Monte-Carlo
MIRD	Medical Internal Radiation Dose
MONICA	Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
MSAD	Multiple Scan Average Dose
NCRP	National Council on Radiation Protection and Measurements
NSTEMI	Non-ST-elevation-infarction
OR	Odds Ratio
p	Pitchfaktor
p.a.	posterior-anterior
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronen-Emissionen-Tomografie
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RA oder RCA	rechtskoronare Angiographie
RAO	right anterior oblique
RBW	Relative biologische Wirksamkeit

RNV	Radionuklid-Ventrikulografie
ROI	Region of Interest
RöV	Röntgenverordnung
RR	Relatives Risiko
RT	Rastertisch
SAS	Statistical Analysis System
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SI (S64)	Siemens (Sensation 64)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SSK	Strahlenschutzkommission
STD	Standardabweichung
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
Sv	Sievert
TBI	Total Body Irradiation
TV	Tischvorschub
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
WHO	World Health Organization





# 1. Einleitung

Ziel dieser Dissertation ist die Klärung der Frage nach der Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf Basis der Kooperativen Gesundheitsforschung In Der Region Augsburg (KORA). Dabei soll untersucht werden, ob es grundsätzlich möglich ist, an Hand retrospektiver Strahlenanamnesen im diagnostischen Bereich ein Risiko für eine strahleninduzierte kardiovaskuläre Schädigung abzuleiten. In diesem Fall wird als Endpunkt die akute Manifestation eines Myokardinfarkts betrachtet. Neben einem Studiendesign mit neu konzipiertem, adäquaten Befragungsmodell zur Erfassung der Strahlenanamnese und einer Integration sinnvoller Validierungsmöglichkeiten im Rahmen der Datenschutzrichtlinien ist eine sinnvolle Dosimetrie zur Abschätzung individueller Strahlenrisiken erforderlich. Im Gegensatz zu anderen Studien wird der Fokus erstmals direkt auf die Organdosis für das Herz gelegt. Neben der Erforschung der Möglichkeiten gilt es dabei auch, Probleme und Grenzen abzuschätzen, Alternativen zu vergleichen und einen Ausblick auf spätere mögliche Studien zu schaffen.

Diese Dissertation besteht deshalb aus zwei großen Projekten: zum einen der Berechnung der durch eine Strahlenanamnese erfassten Organdosis für das Herz aus diagnostischer, ionisierender Strahlung und zum anderen deren Umsetzung im epidemiologischen Teil im Sinne einer Überprüfung der Machbarkeit mittels einer Fall-Kontroll-Studie. In Kapitel 2 wird das Dosimetriekonzept umfassend behandelt, bevor in Kapitel 3 auf die Epidemiologie genauer eingegangen wird.

## 1.1. Wirkung ionisierender Strahlung

Bei der Diskussion von Wirkungen ionisierender Strahlung wird allgemein zwischen stochastischen und deterministischen Strahlenwirkungen differenziert.

Deterministische Effekte treten bei der Überschreitung von hohen Dosissschwellen auf und äußern sich durch eine dauerhafte Schädigung von Zellen in einem bestrahlten Gewebe oder Organ unmittelbar nach der Exposition mit ionisierender Strahlung. Klinisch manifestiert ist eine deterministische Strahlenwirkung zumeist dann, wenn sie mit einer funktionellen Beeinträchtigung dieser bestrahlten Regionen einhergeht, was wiederum mit dem Überschreiten einer gewissen Schwelle assoziiert ist. Die niedrigste Schwellendosis wird von der internationale Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection, ICRP) in der Veröffentlichung ICRP103 auf einen Bereich um 100 mSv (Millisievert) effektive Dosis,

beziehungsweise 100 mGy (Milligray) mittlere Energiedosis für Strahlungen mit niedrigem linearen Energietransfer ('low LET') geschätzt [1]. Ab diesem Wert steigt der Schweregrad des Schadens mit zunehmender Dosis oder Dosisleistung und gleichermaßen wird das Auftreten dieses Schadens beschleunigt.

Vorausgreifend zu Kapitel 2.1.2.1 ab Seite 11 sei an dieser Stelle erwähnt, dass bei low LET-Strahlungen (vorwiegend Röntgen- und Gammastrahlung), das heißt für die in dieser Arbeit und in den folgenden erwähnten Studien betrachteten Strahlungsarten, gilt, dass eine Energiedosis von 1 Gy einer sogenannten Äquivalentdosis beziehungsweise Organdosis von 1 Sv entspricht. Von der Verwendung der effektiven Dosis wird weitestgehend abgesehen, da sie per Definition nicht als Maß für kardiovaskuläre Strahlenschädigungen verwendet werden kann (vergleiche Kapitel 2.1.2.2).

Anders als bei deterministischen ist für stochastische Strahlenwirkungen keine Dosischwelle bekannt, was sowohl laut anerkannter Fachliteratur als auch beispielsweise laut dem amerikanischen BEIR Committee (National Academy of Sciences Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation), welches sich mit der Wirkung ionisierender Strahlung im Niedrigdosisbereich beschäftigt, dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht [2, 3]. Stochastische Strahlenwirkungen beruhen auf zufälligen Effekten als Folge von Mutationen in somatischen beziehungsweise proliferierenden Zellen und geben somit eine Wahrscheinlichkeit für beispielsweise eine strahleninduzierte Krebsentstehung bei der exponierten Person oder für Erbkrankheiten bei deren Nachkommen an. Sowohl experimentell als auch epidemiologisch konnte nachgewiesen werden, dass als Folge einer Strahlenexposition, häufig assoziiert mit DNA-Schädigung wie beispielsweise induzierte Doppelstrangbrüche (DSB), das Risiko für eine Krebserkrankung steigt [1]. Mit der Dosis steigt hierbei im Vergleich zu deterministischen Schädigungen aber nicht der Schweregrad des Schadens, sondern die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Wirkung.

Dass bereits bei geringen Dosen von wenigen hundert mSv strahleninduzierte Tumore entstehen können, ist aus heutiger Sicht noch nicht endgültig belegbar, zahlreiche Hypothesen sprechen aber schon seit längerer Zeit dafür [1, 3, 4, 5]. Kontrovers diskutiert wird die zentrale Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwellenwert, auch LNT-Modell (engl. linear non-threshold model) genannt, für die strahlenbedingte Induktion von Krebs und vererbaren Wirkungen. Demzufolge führt eine Erhöhung der (effektiven) Dosis oder Dosisleistung auch bei niedrigen Werten (nach ICRP und BEIR Definition kleiner gleich 100 mGy Energiedosis) zu einer proportionalen Erhöhung des Risikos. Obwohl bisher nicht endgültig belegbar, ist dieses Modell aber im Konsens mit zahlreichen (inter-) nationalen Organisationen wie der deutschen Strahlenschutzkommission (SSK), der United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), der ICRP und National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) [1, 6, 7, 8]. Auf diesem Konsens für ein LNT-Modell basieren die generellen Konzepte für den Strahlenschutz in Bezug auf Patienten, strahlenexponiertes Personal und die Allgemeinbevölkerung.

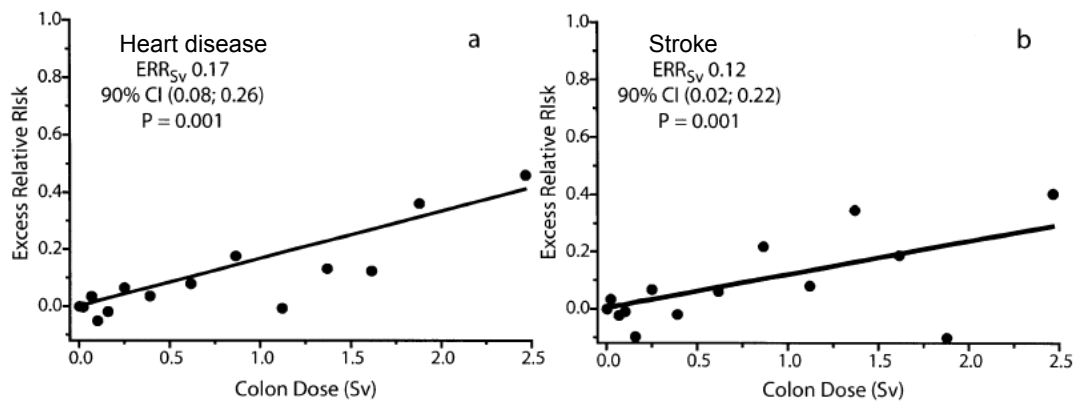
Eine wesentliche zu beachtende Tatsache ist hierbei, dass das Risiko für eine strahleninduzierte Krebserkrankung bei niedriger Dosis oder Dosisleistung aus Risikoberechnungen mit höheren Dosiswerten nach unten extrapoliert wird. Aus der Überlegung heraus eine mögliche, bisher aber nicht quantifizierbare Überschätzung dieses so ermittelten Risikos zu vermeiden, wurde der Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (DDREF) eingeführt. Wie bereits in vergangenen Empfehlungen der ICRP zu lesen ist, wird auch in ICRP103 ein DDREF-Wert = 2 (für Dosiswerte unterhalb 0,2 Gy und Dosisleistungen unterhalb 0,1 Gy pro Stunde) angesetzt, der das berechnete Risiko um die Hälfte reduziert [9]. BEIRVII gibt hierfür einen Wert von DDREF = 1,5 an, wohingegen die SSK die Anwendung eines unmodifizierten LNT-Modells mit einem DDREF = 1 empfiehlt [3, 6]. Der tatsächliche Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung im Bereich kleiner Dosis- beziehungsweise Dosisleistungswerte bleibt umstritten und ist laut ICRP mit einer Unsicherheit behaftet, die gegenwärtig durch epidemiologische Studien nicht beseitigt werden kann.

## 1.2. Assoziation Strahlenexposition mit Herz-Kreislauferkrankungen

Strahleninduzierte Schädigungen sind vor allem bei proliferierenden oder undifferenzierten Zellen mit einer hohen Teilungsaktivität zu beobachten, weswegen das Herz lange Zeit als strahlenresistentes Organ deklariert wurde [10, 11].

Seit etwa dem Jahr 1992 gibt es durch die Veröffentlichung aus der Life Span Study (LSS) von nicht kanzerogenen Effekten bei Atombombenüberlebenden vermehrt Hinweise auf eine erhöhte Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen [12, 13, 14, 15, 16]. Darunter sind ischämische Herz- beziehungsweise zerebrale Erkrankungen und dabei insbesondere die akuten Manifestationen Herzinfarkt beziehungsweise Schlaganfall bei einigen strahlenexponierten Populationen zu beobachten. In Abbildung 1.1 sind die Ergebnisse der LSS für den Beobachtungszeitraum 1950-1997 für alle Herzkrankheiten zusammen sowie für Schlaganfall zu sehen [12]. Die Dosimetrie bezog sich auf die gewichtete Darmdosis und die Risikoberechnung entsprach einem linearen Dosis-Wirkungs-Modell. Das sogenannte zusätzliche relative Risiko (ERR, 'excess relative risk') beschreibt das pro Strahleneinheit zusätzliche Risiko an einer Herzkreislauferkrankung oder einem Schlaganfall zu versterben, was für beide betrachtete Erkrankungen oberhalb von 0,5 Sv gewichtete Organdosis signifikant war.

Neuere Berechnungen mit einem längeren Beobachtungszeitraum von 1950-2003 ergaben für Herzerkrankungen eine geringfügige Korrektur nach unten mit einem  $ERR = 0,14 \text{ Sv}^{-1}$  bei einem 95 % Konfidenzintervall (95 % KI: 0,06; 0,23) [14]. Jedoch waren auch hier keine signifikante Ergebnisse unterhalb von 0,5 Sv nachzuweisen, wobei es keinen Hinweis auf eine Schwellendosis gibt.



**Abbildung 1.1.:** Excess Relative Risk (ERR), das heißt das erhöhte zusätzliche Sterberisiko in Abhängigkeit der Dosis für alle Herzkrankheiten zusammen ('Heart disease' links) und Schlaganfall ('Stroke', rechts) berechnet aus den Daten der LSS-Kohorte der Atombombenüberlebenden [12]. Die gefitteten Kurven entsprechen dem am besten passenden linearen Dosis-Wirkungs-Modell, welches sowohl für Herzkrankheiten als auch Schlaganfall für einen Dosisbereich oberhalb von 0,5 Sv signifikante Ergebnisse liefert.

Bestärkt und erweitert werden diese Ergebnisse aus den Inzidenzberechnungen für Herzinfarkt und Hypertonie aus der Adult Health Study (AHS, eine Subkohorte der LSS) für den Beobachtungszeitraum von 1958-1998, wobei aber unter Annahme eines quadratischen Dosis-Wirkungsverlaufes signifikante Ergebnisse erzielt wurden [15].

Die aussagekräftigsten statistischen Daten für die Induktion strahlenbedingter nichtkanzerogener Erkrankungen im niederen, das heißt moderaten, Dosisbereich liegen bei effektiven Dosiswerten in der Größenordnung von 1 Sv (gewichtete Organdosis) beziehungsweise 1 Gy mittlere Energiedosis und stammen von diesen aktuelleren Mortalitätsanalysen der japanischen Atombomben-Überlebenden [14]. Der Großteil statistisch signifikanter Ergebnisse aus weiteren epidemiologischen Studien resultiert aus Studien mit hohen Dosiswerten (weit über 1 Gy Energiedosis) von Strahlentherapiepatienten, wie beispielsweise bei den Brustkrebspatientinnen aus dem SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) Krebsregister in den USA [17]. Im UNSCEAR Report aus dem Jahr 2006 (Annex B) sind zahlreiche weitere Studien aufgeführt, die ein signifikantes Ergebnis zur Mortalität und Inzidenz ischämischer Herzerkrankungen, berechnet mit der Annahme eines linearen Dosis-Wirkungsmodells (ohne Schwellendosis), liefern [18].

Einzig aus solchen Studien lassen sich bisher mögliche pathologische Strahlenwirkungen ableiten. Teilweise treten deterministische Effekte, das heißt Gewebereaktionen auf, die funktionelle Schäden am Herzen verursachen und beispielsweise die Pumpfunktion des Herzens einschränken, was bei früheren Bestrahlungsmethoden für Morbus Hodgkin Patienten beobachtet wurde [19, 20].

Es gibt weitere Hypothesen, die von der klassischen Definition einer deterministischen Strahlenfolge abweichen und auf multifaktorielle Ursachen von Herz-Kreislaufkrankheiten, ausgelöst oder beschleunigt durch eine Strahlenexposition mit hohen Dosen, deuten. Das Spektrum strahleninduzierter Herz-Kreislaferkrankungen ist dabei sehr groß und reicht von dem Krankheitsbild einer Perikarditis, über Kardiomyopathie, Erkrankungen der Koronararterien bis zu anderen Gefäßveränderungen [21]. Demzufolge ist eine große Heterogenität innerhalb der verschiedenen Studien bezüglich des betrachteten Endpunkts zu beobachten und oft werden Herz-Kreislaferkrankungen als allgemeiner Überbegriff untersucht. Teilweise erfolgt neben einer Untersuchung bezüglich des strahlenbedingten Risikos für ischämische Herzerkrankungen (eingeschlossen Herzinfarkt) auch eine Untersuchung bezüglich zerebrovaskuläre Erkrankungen (eingeschlossen Schlaganfall).

Speziell zu strahleninduzierten Herzinfarkten beziehungsweise dessen Vorstufen wie arteriosklerotische Veränderungen sind folgende Ergebnisse beispielhaft aufgezählt. In einer kanadischen Studie mit Brustkrebspatientinnen konnte somit bei dem Vergleich linksseitiger zu rechtsseitiger Brustkrebserkrankungen ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt mit der Strahlenexposition assoziiert werden [22]. Makrovaskuläre, darunter zählen unter Anderem arteriosklerotische Veränderungen in den Koronararterien, die direkt mit Herz-Kreislaferkrankungen und dem akuten Myokardinfarkt assoziiert sind, konnte bereits in zahlreichen weiteren Studien mit Strahlentherapiepatienten nachgewiesen werden und das nicht nur auf Grund historisch bedingter, höherer Strahlenexpositionen als es heutzutage der Fall ist [23, 24, 25]. Der Vergleich aktueller mit älteren Studien mit Strahlentherapiepatienten ist jedoch meist problematisch, da aktuelle Studien eine kürzere Nachbeobachtungszeit beinhalten, eine hypothetische Latenzzeit von mehreren Jahren (es ist häufig die Rede von etwa 10 Jahren) nicht berücksichtigen und die tatsächliche Risikoverminderung für Herzschäden auf Grund geringerer Dosiswerte durch verbesserte Bestrahlungsplanung nicht ausreichend nachgewiesen werden kann [26]. Durch Tierversuche mit Mäusen konnte ein Kausalzusammenhang zwischen Bestrahlungen mit hohen Dosen (8 und 14 Gy beziehungsweise fraktionierte Bestrahlung 20x2 Gy) und Arteriosklerose belegt werden [27, 28]. Des Weiteren konnten in einer Follow-Up Studie von Brustkrebspatientinnen nach Bestrahlung mikrovaskuläre Veränderungen nachgewiesen werden, die beruhend auf einer Abnahme der Kapillargefäßdichte zu fokalen, persistierenden Perfusionsstörungen des Myokards führen können [29].

Auf Grund der diesen Forschungsarbeiten zugrunde liegenden hohen Dosisbereiche im therapeutischen Bereich von mehr als 1 Gy Energiedosis lassen sich aus den Daten kaum verlässliche Ergebnisse für eine stochastische Risikoabschätzung für strahlenbedingte kardiovaskuläre Krankheiten im Allgemeinen beziehungsweise Myokardinfarkt im Speziellen im Niedrigdosisbereich extrapolieren. Zur Klärung der Frage nach einer möglichen Schwellendosis oder eines linearen Verlaufes, ähnlich dem LNT-Modell für die Induktion von Krebs, wurden in der letzten Zeit zahlreiche Studien im Niedrigdosisbereich gemacht, wobei sich das Fazit aus vielen dieser Studien sinngemäß gleicht.

Bisher deuteten die Ergebnisse sowohl auf eine Schwellendosis, aber noch eher auf einen linearen Verlauf, möglicherweise mit Modifikation für den Niedrigdosisbereich, hin. Es war aber keine aussagekräftige Studie dabei, die eine der Theorien bestätigen oder generell ein signifikantes zusätzliches Risiko für Inzidenz oder Mortalität von kardiovaskulären Krankheiten bei Dosiswerten unter 1 Gy nachweisen konnte [1, 30, 31, 18].

Oft werden auch mögliche Störgrößen, sogenannte Confounder, nicht angemessen berücksichtigt, was das Ergebnis stark verfälschen kann [32]. Zudem ist ein möglicher Mechanismus unklar, der die Wirkung von ionisierender Strahlung im Niedrigdosisbereich auf Zellen oder Gewebe auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen im Allgemeinen erklären, oder sich aus den oben genannten Ergebnissen mit hohen Strahlenexpositionen nachweisbar ableiten lassen könnte.

Die wahrscheinlichste Hypothese beruht auf Entzündungsreaktionen der Endothelzellen der Gefäßintima nach Bestrahlung, ähnlich des natürlichen arteriosklerotischen Entstehungsprozesses und daher auf eine Wirkung sowohl auf makrovaskuläre als auch auf mikrovaskuläre Veränderungen [10, 33, 34, 35]. Da die Entstehung und Progression eines Herzinfarktes äußerst komplex ist und auf multifaktoriellen Ursachen beruht (vergleiche Kapitel 3 ab Seite 99), wäre es in jedem Fall denkbar, dass sowohl auslösende als auch beschleunigende Strahlenwirkungen auftreten könnten. Es liegen bisher kaum in-vitro-Untersuchungen, als auch sehr wenige tierexperimentelle Studien im Niedrigdosisbereich vor, welche die möglichen Hypothesen überprüfen, werden jedoch in naher Zukunft beispielsweise von den EU-Projekt 'Cardiorisk' oder 'NOTE' erwartet ([www.cardiorisk.eu](http://www.cardiorisk.eu)).

### 1.3. Kritische Betrachtung der Methodik aus bisherigen Studien

Die Problematik der bisher durchgeführten Studien beruht hauptsächlich auf der bereits erwähnten Tatsache, dass signifikante Ergebnisse hauptsächlich bei Studien mit Strahlentherapiepatienten, somit im höheren Dosisbereich, gefunden wurden [18]. In der Regel sind die Ergebnisse von Studien im Bereich niedriger Dosiswerte trotz eines überwiegend sichtbaren Trends zu kardiovaskulären, beziehungsweise im Speziellen ischämischen, Schädigungen nach Strahlenexposition statistisch nicht aussagekräftig. Bei Literaturrecherchen zu neueren Daten aus Studien im Niedrigdosisbereich, wie beispielsweise jenen aus der Majak-Arbeiter-Kohorte, lassen sich zwar ähnliche Hinweise finden, wobei in diesem Fall eine Diskrepanz zwischen Mortalität und Inzidenz eine Interpretation und Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit wesentlich erschwert [36]. Des Weiteren gibt es zahlreiche Studien, wie beispielsweise die Wismut-Studie, ein Follow-up bei deutschen Uranbergarbeitern, bei denen kein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen nachgewiesen werden konnte [37].

Neben den betrachteten Dosisbereichen ist möglicherweise die Methodik zur Dosisbestimmung für die daraus resultierenden Ergebnisse für ein kardiovaskuläres Risiko von entscheidender Bedeutung. Abgesehen von Studien zu Strahlentherapiepatienten, die aber meistens auf Grund naturgemäß hoher lokaler Strahlenexposition nicht mehr zu den Niedrigdosis-Studien zählen, gibt es keine Studie, die verlässliche Aussagen über die bei geringer Strahlenexposition anfallende Herzdosis machen können.

Diese allgemeine statistische Unsicherheit wird oft auch zusätzlich durch eine mangelhafte oder vollständig fehlende Berücksichtigung von Confoundern beeinflusst. Dem bereits erwähnten UNSCEAR Report ist außerdem zu entnehmen, dass viele Studien zu einem Dosisbereich unter 1 Gy das Risiko über die effektive Dosis oder die Lungendosis im besten Fall mittels einer Brustdosis abschätzen [18]. Beispielhaft ist eine Studie zur diagnostischen Strahlenexposition bei Tuberkulose-Patienten, die bei einer mittleren Lungendosis von 0,84 Gy keine Risikoerhöhung feststellen konnte, zu erwähnen [38]. Bei den Majakarbeitern wurden Abschätzungen für die entstandene interne Bestrahlung auf Grund von Plutoniuminkorporation über die Leberdosis berechnet, um daraus eine Dosis-Wirkung-Beziehung von Exposition und kardiovaskulären Erkrankungen zu ermitteln [36]. Die Dosimetrie der Wismut-Studie basiert auf kumulativer Radonexposition in Working Level Month (WLM) [37].

Daher stellt sich die Frage, ob nicht vielleicht von vornherein ein zu großer systematischer Fehler in Kauf genommen wurde, der in einem Dosisbereich, der nahe der natürlichen Strahlung liegt, die Ergebnisse zu stark verfälschen kann und Confoundern dabei ein zu großer Einfluss zugesprochen wird. Soweit Expositionen im Niedrigdosisbereich untersucht werden, die aus Teilkörperbestrahlungen resultieren, ist es für die Qualität einer Studie womöglich unerlässlich, den Fokus auf ein Organ zu legen, dessen mögliche Schädigungseffekte analysiert werden sollen. Für Risikoberechnungen einer denkbaren strahleninduzierten koronaren Herzkrankheit (KHK) liegt es auf der Hand, ein Dosimetriemodell für das Herz zu entwickeln. Eine Vergleichbarkeit der Herzdosis mit anderen Organdosen, sofern es sich um keine homogene Ganzkörperbestrahlung handelt, lässt sich kaum über andere Wege beweisen, oder sollte gegebenenfalls strahlenbiologisch begründbar sein.

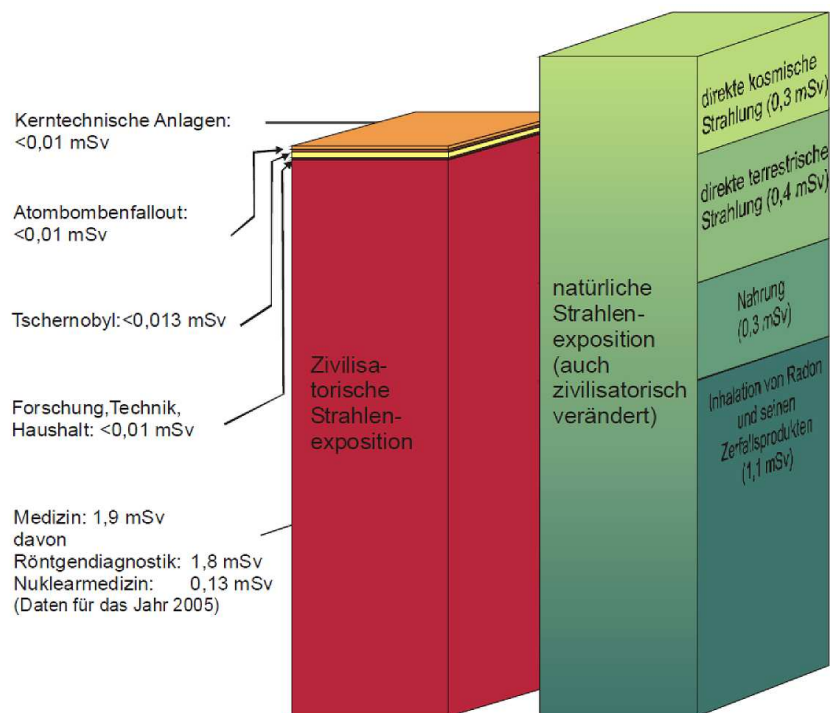




## 2. Dosiskonzept für das Herz

### 2.1. Grundlagen der Dosimetrie

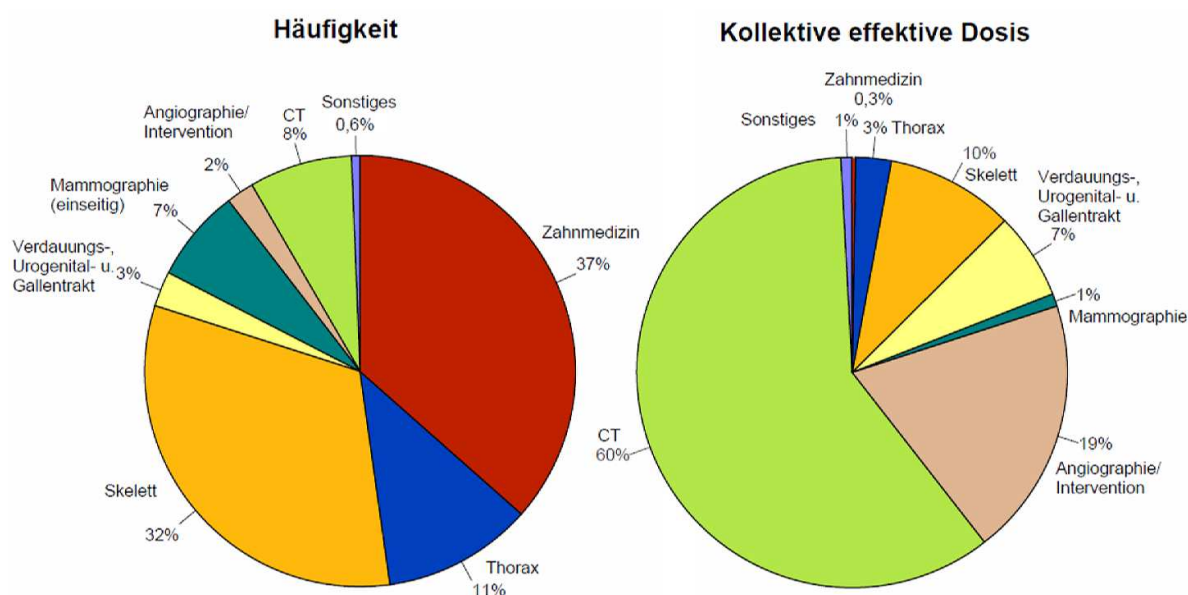
Jeder Mensch ist übers Jahr verteilt einer gewissen ionisierenden Strahlenexposition ausgesetzt, bestehend aus natürlichen und zivilisatorischen Komponenten. Weltweit unterliegt die natürliche Strahlenexposition einer großen Schwankungsbreite. Diese Schwankungen werden hauptsächlich durch kosmische, beziehungsweise terrestrische Strahlung, in Abhängigkeit geologischer und geographischer Gegebenheiten, sowie Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, verursacht. Selbst innerhalb Deutschlands variiert dieser Wert stark und erreicht im Mittel Größen zwischen 2 und 3 mSv effektive Jahresdosis [39]. Wie in Abbildung 2.1 zu sehen ist, trägt die zivilisatorische Strahlenexposition in etwa zur Hälfte zur mittleren Gesamtexposition von 3,9 mSv im Jahr in Deutschland pro Einwohner bei (Stand 2009).



**Abbildung 2.1.:** Mittlere effektive Jahresdosis pro Kopf in Deutschland [40]. Die Röntgendiagnostik innerhalb der Medizin hat mit 1,9 mSv den Hauptanteil an der zivilisatorischen Strahlenexposition.

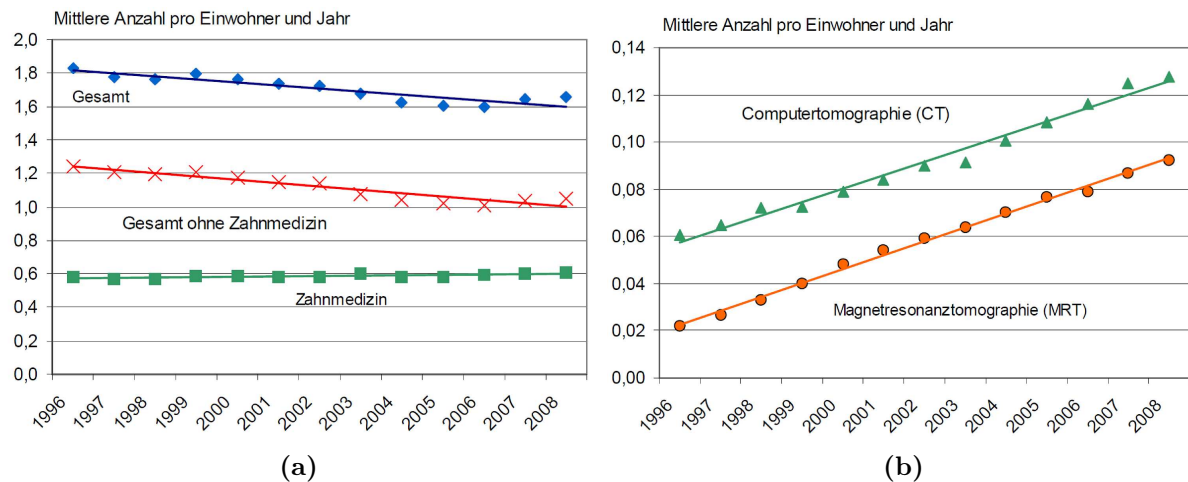
### 2.1.1. Medizinische Strahlenexposition der Bevölkerung

Der aktuellen Datenlage (siehe Abbildung 2.1) ist zu entnehmen, dass die zivilisatorische Strahlenexposition in Deutschland hauptsächlich durch medizinische Maßnahmen und dabei zu circa 95 % durch Röntgendiagnostik erzeugt wird. Die mittlere effektive Jahresdosis pro Einwohner in Deutschland, verursacht durch diese medizinische Diagnostik, stieg von 1,5 mSv im Jahr 1996 auf etwa 1,9 mSv bis 2008 kontinuierlich an. Im Jahr 2009 fiel sie geringfügig auf den aktuellen Wert von 1,8 mSv, trägt aber nach wie vor mit etwa 50 % zur mittleren effektiven Jahresdosis durch ionisierende Strahlung bei ([39, 40]).



**Abbildung 2.2.:** Prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Untersuchungen (links) und deren Beitrag zur kollektiven effektiven Dosis (rechts) im Jahr 2008 (aus [39])

Trotz eines Rückgangs konventioneller Röntgenuntersuchungen im Oberkörperbereich (siehe Abbildung 2.3a), spielt insbesondere die rasante medizinische Entwicklung im Bereich der Computertomografie (CT) und die daraus resultierende Zunahme an CT-Untersuchungen eine maßgebende Rolle für den Anstieg der Gesamtjahresdosis [41, 39, 40]. Zwischen den Jahren 1996 und 2005 war ein Anstieg um 80 %, mit nach wie vor steigender Tendenz, zu vermerken. Besonders verdeutlicht wird die hohe Strahlenexposition durch die Tatsache, dass der prozentuale Anteil von CT-Untersuchungen innerhalb der Röntgendiagnostik im Jahr 2008 zwar nur bei 8 % lag, der Beitrag zur kollektiven effektiven Dosis mit 60 % jedoch sehr hoch ist und sich im Vergleich zum Jahr 2005 eine Zunahme um 10 % ergeben hat (vergleiche Abbildung 2.2). Die Strahlenexpositionen für Patienten bei CT-Untersuchungen können durchaus das 100fache einer konventionellen Röntgenaufnahme übersteigen. Die mittlere effektive Dosis für einen Standardpatienten liegt bei einer konventionellen Thoraxaufnahme bei etwa 0,05 mSv, bei einem Thorax-CT bei 8 mSv [39].



**Abbildung 2.3.:** Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der mittleren jährlichen Pro-Kopf-Anzahl für Röntgenuntersuchungen mit einer fallenden Tendenz der Gesamtanzahl (a) und einem steigenden Trend bei CT-Untersuchungen (b, aus [39])

### 2.1.2. Dosisgrößen zur Bestimmung der Strahlenexposition

Im Rahmen ärztlicher Patientenaufklärungen und in Informationsbroschüren zu radiologischen oder nuklearmedizinischen Untersuchungen werden die Dosiswerte meist durch die Verwendung der bereits erwähnten Einheit 'effektive Dosis' angegeben. Das dabei die tatsächliche Belastung meist stark relativiert wird um die Strahlenexposition zu rechtfertigen wird nicht berücksichtigt. Die Aussagekraft dieser Dosisgröße und die davon abgeleitete Übertragbarkeit auf ein Risiko für einen individuellen Patienten ist definitionsgemäß weder erwünscht noch angebracht, was dem ärztlichen Personal oft nicht bewusst ist. Gemäß ICRP103 ist die effektive Dosis eine reine Strahlenschutzgröße zur Risikobewertung für ein Kollektiv und kann nicht auf einzelne Personen übertragen werden [1]. Für eine sinnvolle Dosimetrie zur Erfassung individueller Strahlenrisiken bedarf es alternativen Dosisgrößen wie der Äquivalent- oder Organdosis, die im Folgenden genauer erörtert werden.

#### 2.1.2.1. Allgemeine Dosisbegriffe

Zur Beurteilung der qualitativen Aussagekraft einer Angabe zur Strahlengröße, ist es im Vorfeld unumgänglich, die wichtigsten Dosisbegriffe zu definieren. Ionisierende Strahlung verliert auf ihrem Weg durch Materie Energie. Auf Grund dieser Wechselwirkungen werden sogenannte Sekundärelektronen freigesetzt, die ihrerseits zahlreiche weitere Ionisationen bewirken können.

Die Basisgröße ist die **Energiedosis D** mit der Einheit Gray (Gy). Sie ist ein Maß für die in einem Volumenelement deponierte Energie dividiert durch seine Masse:

$$Dosis = \frac{\text{deponierte Energie}}{\text{Masse}}; \left[ \frac{J}{kg} = Gy \right] \quad (2.1)$$

Eine messtechnische Rolle spielt dabei die KERMA (kinetic energy released per mass), die ebenfalls wie die Energiedosis die Einheit Gray hat, nur mit dem entscheidenden Unterschied, dass statt der deponierten Energie, die gesamte auf geladene Sekundärteilchen bei der primären Wechselwirkung übertragene Energie (das heißt die Summe aus den kinetischen Anfangsenergien) eingesetzt wird. Bei der KERMA ist immer das Bezugsmedium zu nennen, wie beispielsweise frei Luft (Air-Kerma, oder Luft-Kerma).

Die in dieser Arbeit behandelten Strahlenarten sind hauptsächlich externe, locker ionisierende Strahlungen, auch Niedrig-LET-Strahlungen (linearer Energie-Transfer) genannt. Darunter versteht man weit reichende Photonen, Elektronen und  $\beta$ -Teilchen mit einer lockeren Ionisationsspur, im Vergleich zu  $\alpha$ -Teilchen, Schwerionen usw. mit einer dichten Ionisationsspur. Dieses Kenntnis ist für eine Aussage zur relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) entscheidend und wird mit einem sogenannten Strahlungs-Wichtungsfaktor  $\omega_R$  (R für engl. radiation) definiert, der für die erwähnten Strahlenarten mit niedrigem LET den Wert  $\omega_R = 1$  hat.

Die sogenannte **Äquivalentdosis** (Einheit mSv) erhält man durch Multiplikation der Energiedosis mit dem entsprechenden Strahlungs-Wichtungsfaktor. Zusammen mit dem Strahlungs-Wichtungsfaktor und der mittleren Energiedosis der bestrahlten Körperregion lässt sich gleichermaßen die **Organdosis H** (auch Organäquivalentdosis genannt) bestimmen:

$$H = \omega_R \cdot D; [Sv] \quad (2.2)$$

Formel 2.2 bezieht sich in dieser Darstellungsform auf die Organdosis verursacht durch eine Strahlenart. Bei mehreren verschiedenen Strahlenarten summieren sich die Einzelbeträge.

Die Organdosis ist ohne größeren Aufwand nicht direkt messbar, sondern muss über Umwege, wie beispielsweise mit Hilfe modellierter Konversionsfaktoren, aus den gegebenen Expositionsparametern ermittelt werden. Die **effektive Dosis E** setzt sich aus den einzelnen Organdosen zusammen, die multipliziert mit einem Gewebe-Wichtungsfaktor  $\omega_T$  (T für 'tissue') aufsummiert werden:

$$E = \sum \omega_T \cdot H; [Sv] \quad (2.3)$$

Diese Gewebe-Wichtungsfaktoren  $\omega_T$  wurden von der ICRP auf Grund epidemiologischer Studien vorgeschlagen. Sie rechnen jedem Organ, entsprechend der Empfindlichkeit, eine Wichtung zum Gesamtrisiko für das Auftreten einer stochastischen Wirkung zu [1]. Die Bewertung richtet sich nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft. Demzufolge sind diese Faktoren keine Naturkonstanten, sondern zeitlichen Änderungen unterworfen, wie der Vergleich der Gewebewichtungsfaktoren aus ICRP60 im Jahr 1991 zu den Werten aus ICRP103 sechzehn Jahre später zeigt (Tabelle 2.1).

Organe und Gewebe	ICRP60 (1991)	ICRP 103 (2007)
Keimdrüsen	0,20	0,08
rotes Knochenmark	0,12	0,12
Dickdarm	0,12	0,12
Lunge	0,12	0,12
Magen	0,12	0,12
Blase	0,05	0,04
Brust	0,05	0,12
Leber	0,05	0,04
Speiseröhre	0,05	0,04
Schilddrüse	0,05	0,04
Haut	0,01	0,01
Knochenoberfläche	0,01	0,01
Speicheldrüse	n.d.	0,01
Gehirn	n.d.	0,01
Restorgane	0,05	0,12
<b>Summe</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

**Tabelle 2.1.:** Empfohlene Gewebewichtungsfaktoren der ICRP, veröffentlicht in den Jahren 1991 und 2007 (n.d. = nicht definiert), veraltete Werte nachzulesen auch in der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) 2001, aktuelle Werte in [1].

#### 2.1.2.2. Anwendung und Grenzen der effektiven Dosis

In Tabelle 2.1 fällt auf, dass das Herz als Risikoorgan nicht explizit berücksichtigt ist. Tatsächlich wird es erstmals in ICRP103 als eines von dreizehn Restorganen erwähnt. Der sich daraus berechnbare Beitrag der Herzdosis zur effektiven Dosis ( $\omega_{T_{\text{Herz}}} = 0,009$ ) und der daraus resultierende Anteil an einer Risikoabschätzung für eine stochastische Strahlenschädigung stellt den Sinn einer Assoziation kardiovaskulärer Erkrankungen mit effektiver Dosis in Frage, so weit es sich bei dem Expositionsmuster um eine Teilkörperbestrahlung handelt. Einzig bei homogenen Ganzkörperbestrahlungen entspricht die effektive Dosis in ausreichender Näherung den einzelnen Organdosen, was aber im medizinischen Bereich äußerst selten der Fall ist.

Nicht nur in Bezug auf die Herzdosis ist die effektive Dosis kein Mittel zur individuellen Risikobewertung, was von der ICRP auch betont wird [1]. Zum einen, wie bereits erwähnt, sind die Gewebewichtungsfaktoren abhängig von dem aktuellen Wissensstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichungen, zum anderen entstanden diese Faktoren für alle Organe und Gewebearten aus Mittelwertbildungen über Alter und Geschlecht und sind deshalb allein zu Strahlenschutz-zwecken zur Bestimmung eines Kollektivrisikos an Hand von Referenzwerten sinnvoll. Eine Beurteilung über mögliche Gewebereaktionen nach Strahlenexposition muss über die Energiedosis abgeschätzt und kann nicht aus der effektiven Dosis abgeleitet werden. Die in der Medizin übliche Verwendung der effektiven Dosis ist für individuelle Risikoberechnungen für den einzelnen Patient nicht angebracht.

Diese Punkte sprechen eindeutig für die Argumentation Risikoabschätzungen für bestimmte, möglicherweise strahleninduzierte Krankheitsbilder über die Organdosis zu berechnen und sich idealerweise auf die betreffenden Organe zu konzentrieren, was im Falle einer koronaren Herzkrankheit das Organ Herz ist. Wegen dem großen Unsicherheitsbereich bei Risikoabschätzungen aus Strahlenexpositionen im Niedrigdosisbereich wird auch innerhalb der SSK diskutiert, dass die Aussagekraft von Studien limitiert ist, insofern nicht Dosiswerte für relevante Organe verwendet werden. Da das Herz aber lange Zeit als strahlenunempfindlich galt, gibt es in der Radiologie im Gegensatz zu bekannten sensitiven Organen wie Lunge, rotes Knochenmark oder Uterus, zum heutigen Zeitpunkt keine veröffentlichten Werte zur Organdosisberechnung [10].

Eine Motivation dieses Projektes war somit auch die Recherche eventuell unveröffentlichter Messdaten, um eine Dosimetrie im Niedrigdosisbereich erstmals direkt über die Herzdosis aufstellen zu können und somit mögliche systematische Fehler vergangener Arbeiten auszuschließen.

## 2.2. Theoretische Aspekte zur Organdosisbestimmung

Zusammengefasst lassen sich mehrere Gründe benennen, die ganz generell für eine Organdosisbestimmung gemäß Formel 2.2 sprechen:

- Vermeidung deterministischer Strahlenschäden
- Abschätzung der Uterusdosis bei Schwangeren
- Ermittlung der biologischen Wirkung ionisierender Strahlung
- Vergleich der Strahlenexposition verschiedener radiologischer Techniken

Analog der Dosisabschätzung für den Uterus als Maß für die Gefährdung für das ungeborene Kind, soll bei der Herzdosis eine mögliche Risikoabschätzung für eine spätere KHK quantifiziert werden.

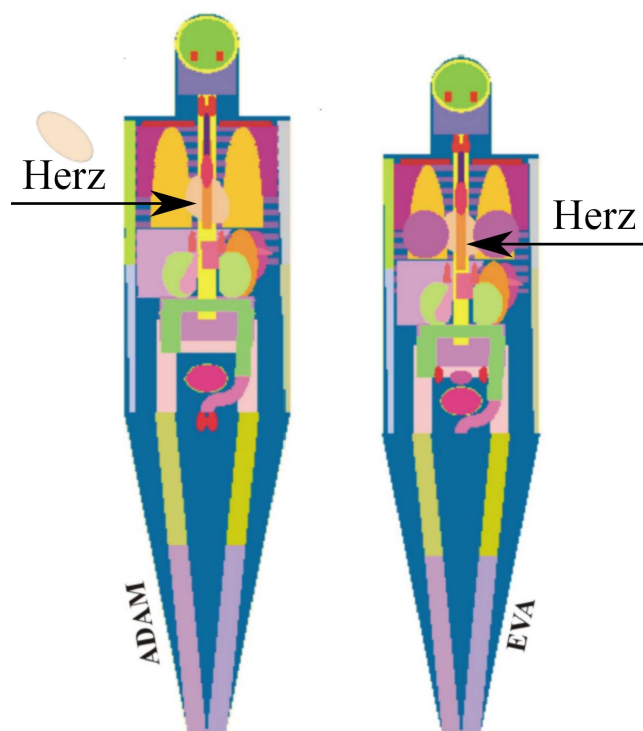
Um die Assoziation zwischen einer Strahlenexposition in einem Bereich nahe der natürlichen Strahlung und einer dadurch möglichen induzierten Herz-Kreislaufkrankung herzustellen gibt es bereits zahlreiche Hypothesen, die diesen Mechanismus zu erklären versuchen. Diese sind jedoch meistens aus beobachteten Effekten bei höheren Dosisexpositionen wie beispielsweise bei Strahlentherapiepatienten abgeleitet, oder beruhen auf der Dosimetrie zu anderen Organen (vergleiche Abschnitt 1.2 auf Seite 3).

Um aber eine Dosis-Wirkungsbeziehung aus der Höhe der Dosis quantifizieren zu können, ist es nötig die Dosis für das betreffende Organ, in diesem Fall die Organdosis für das Herz, zu bestimmen. Des Weiteren ist es unumgänglich für eine retrospektive Studie im Bereich diagnostischer Strahlenexpositionen nicht nur die Herzdosis für die verschiedenen Verfahrenstechniken zu bestimmen, sondern auch Aussagen über die zeitliche Entwicklung dieser Expositionswerte treffen zu können.

### 2.2.1. Organdosisbestimmung in der Radiologie mit Konversionsfaktoren

Es gibt drei mögliche Wege zur Ermittlung der Organdosis in der Radiologie: Messungen direkt am Patienten (mit Hilfe von Messgeräten, wie beispielsweise Thermolumineszenz-Dosimeter, am Körper), Messungen an Phantomen (zum Beispiel Alderson-Rando-Phantom) oder rein mathematische Methoden (zum Beispiel mit Hilfe von Monte-Carlo (MC) Simulationen). Die erste Messmethode kann nur für oberflächennahe Organe verwendet werden und scheidet daher für die Herzdosimetrie aus. Auch die zweite Methode wäre sehr unpraktikabel und aufwändig. Die gebräuchlichste, am einfachsten durchzuführende und zudem von der ICRP empfohlene Abschätzung, die in der Folge auch hier verwendet wird, erfolgt mit Hilfe mathematischer Berechnungen und tabellierter Konversionsfaktoren (vergleiche DIN 6809-7 beziehungsweise [1]).

Die in Deutschland verwendeten Tabellenwerke von Drexler und Zankl et al. enthalten geschlechtsspezifische Konversionsfaktoren, ermittelt aus MC- Simulationen mit mathematischen Phantomen, sogenannten MIRD (Medical International Radiation Dose)-Phantomen [42, 43]. Die adulten Phantome bestehen aus einem männlichen und einem weiblichen Phantom, 'Adam' und 'Eva', mit einer Größe von 170 cm bzw. 160 cm, einem Gewicht von 70,5 kg bzw. 59,2 kg, einer Rumpfbreite einschließlich Arme von 40 cm bzw. 37,6 cm und einem Rumpfdurchmesser von 20 cm bzw. 18,8 cm (Originalarbeit von Kramer et al 1982, siehe aber auch [42]). Die Konturen der Organe werden durch mathematische Formen wie Kugel, Ellipsoiden, Zylinder, Kegel, oder Kombinationen daraus dargestellt (vergleiche Abbildung 2.4). Als topografische Orientierungshilfe dienen anatomische Markierungen, in welche die Phantome unterteilt sind, um eine Lokalisierung der Organe und eine Rekonstruktion tatsächlicher Expositionsmuster zu ermöglichen.



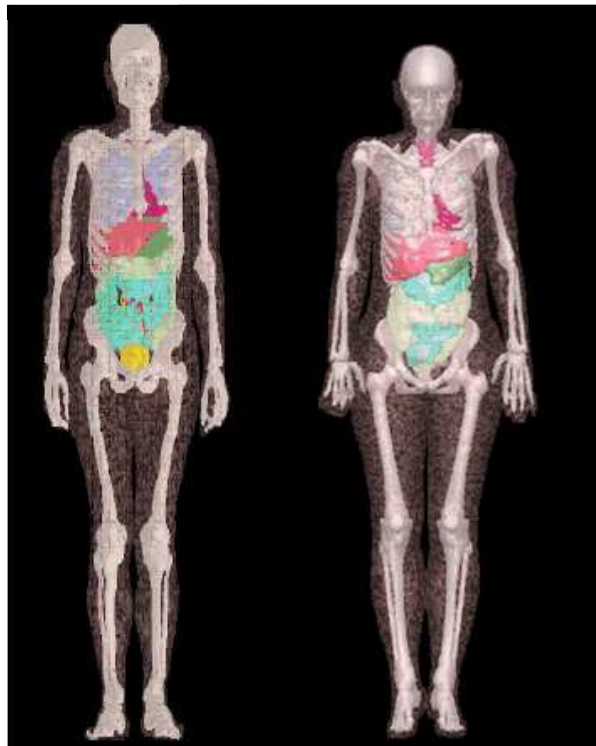
**Abbildung 2.4.:** Darstellung der mathematischen Phantome Adam und Eva zur Ermittlung von Organdosis-Konversionsfaktoren von Zankl et al [44].

Es gibt seit einiger Zeit neuere Phantome, die aus CT- beziehungsweise MRT-basierten Datensätzen realer Patienten generiert sind und aus einer dreidimensionalen Matrix aus quadratischen Volumenelementen (den sogenannten Voxel, daher auch Voxel-Phantome genannt) bestehen [45, 46, 47, 48]. Diese dreidimensionalen Modelle erlauben dank besserer und realistischer anatomischer Strukturen eine genauere Organdosisbestimmung.



Die den ICRP und ICRU Anforderungen entsprechenden Voxel-Phantome 'Rex' (männlich) und 'Regina' (weiblich) sind aus Verbesserungen älterer Voxel-Phantome ('Golem' und 'Laura') entstanden, die ihrerseits aus CT-Datensätzen realer Patienten resultierten [49]. 'Golem' ist aus dem realen CT-Datensatz eines 38-jährigen Mannes generiert. Er hat ein Gewicht von 68,9 kg und eine Größe von 176 cm [45, 50].

Vergleicht man Abbildung 2.5 mit den alten mathematischen Modellen in Abbildung 2.4, so ist die deutliche Verbesserung zu sehen. Die neuen Voxel-Phantome sind mit 163 cm und 60 kg (Regina) beziehungsweise 176 cm und 73 kg (Rex) etwas größer und schwerer als Eva und Adam.



**Abbildung 2.5.:** Die nach ICRP Anforderungen entstandenen Voxel-Phantome Rex (links) und Regina (rechts) basierend auf realen CT-Bildern (aus [51]). Die wesentlich realistischere Darstellung der Organe im Vergleich zu den mathematischen Modellen ist deutlich zu sehen.

Im Moment (Stand 2011) findet ein Übergang zur allgemeinen Verwendung diesen neuen Phantome statt. Da aber gerade für CT-Untersuchungen bisher kaum Kalkulationen zur Herzdosis gemacht wurden, waren nicht für alle diagnostischen Untersuchungstechniken Konversionsfaktoren mit den neuen Voxelphantomen vorhanden. Daher fanden diese Phantome in diesem Projekt nicht immer Verwendung, wurden aber für die Bereiche, in denen Datensätze vorhanden waren, als Vergleich zu den Messwerten mit angegeben und diskutiert.

Als Grundlage für eine Dosimetrie für spätere Studien müssen diese Phantome aber auf jeden Fall in Betracht gezogen werden, da sie zu einer genaueren Dosisabschätzung beitragen können.

Sämtliche in dieser Arbeit verwendeten Konversionsfaktoren entstammen Simulationsrechnungen mit den MIRD- oder Voxel-Phantomen des früher als 'Gesellschaft für Strahlenforschung' (GSF) benannten Instituts in Neuherberg bei München, das seit Anfang 2008 den Namen 'Helmholtz Zentrum München - German Research Center for Environmental Health' (HMGU) trägt. Da auch heute noch in der Fachliteratur von 'GSF (Voxel) Phantomen' die Rede ist, wurde dieser Name für die Phantome von der Arbeitsgruppe vorläufig beibehalten und wird daher auch in dieser Arbeit als Eigenname verwendet [52].

In diesem Abschnitt wurden bewusst nur die Grundlagen zur Organdosismetrie mit Konversionsfaktoren in der Radiologie besprochen. Für die beiden anderen großen Bereiche Nuklearmedizin und Strahlentherapie ist die Organdosisbestimmung im Vergleich denkbar einfacher. In der Nuklearmedizin werden tabellarische Umrechnungsfaktoren verwendet, die durch biokinetischer Forschung ermittelt wurden. In der Strahlentherapie können Organdosiswerte direkt aus dem verwendeten Planungssystem entnommen werden. Beide Methoden werden im Kapitel 2.3 ab Seite 37 beziehungsweise Seite 41 ausführlicher beschrieben.

### 2.2.2. Herzdosisanteil bei der natürlichen Strahlung

Werden Wirkungen von ionisierender Strahlung für Strahlendosen im Größenordnungsbereich der natürlichen Radioaktivität untersucht, so ist es unumgänglich, den Dosisanteil für das Herz auf Grund dieser natürlichen Strahlenexpositionen genauer abzuschätzen. In dem 2009 erschienenen Jahresbericht des BMU (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) wird die durchschnittliche jährliche Strahlenexposition pro Einwohner in Deutschland mit einer effektiven Dosis von 2,1 mSv angegeben, die sich aus mehreren Komponenten zusammensetzt ([39], siehe dazu auch Abbildung 2.2 aus dem Jahr 2008). Diese 2,1 mSv bestehen zu einem Drittel aus externer Bestrahlung (0,7 mSv) und zwei Drittel interner Bestrahlung durch Inkorporation (1,4 mSv). Die effektive Dosis der äußeren Strahlenexposition, zusammengesetzt aus terrestrischen und kosmischen Anteilen, kann auf Grund der gleichmäßigen Gesamtkörperexposition der Herzdosis näherungsweise gleichgesetzt werden.

Die interne Strahlenexposition wird zu circa 86 % (1,1 mSv) durch Radon und seine kurzlebigen Zerfallsprodukte bestimmt, die hauptsächlich in der Lunge anfallen. Auf Anfrage im Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) hieß es, dass davon auszugehen ist, dass etwa 1 % dieser effektiven Dosis der Herzdosis entspricht. Etwas mehr als 0,15 mSv der übrigen Strahlenanteile wird von Kalium ( $K-40$ ) erzeugt, was gleichmäßig im Körper verteilt ist. Somit kann auch hier die effektive Dosis näherungsweise der Herzdosis gleichgesetzt werden.

Der restliche Dosisanteil von weniger als 0,15 mSv wird durch Ingestion verschiedener Radionuklide (unter anderem Uranisotope) hervorgerufen. Das BfS schätzt den Dosisbeitrag für das Herz mit 20 % der effektiven Dosis ein.

Zusammen ergibt sich ein Herzdosisanteil aus der natürlichen Strahlung innerhalb eines Jahres von etwas weniger als 1 mSv. Dies entspricht somit weniger als 50 % der gesamten natürlichen Strahlenexposition und setzt somit die Dosischwelle der allgegenwärtigen Hintergrundstrahlung deutlich herab. Ein Folgeschluss ist auch, dass diagnostische Untersuchungen, die über diesen 1 mSv liegen, deutlich mehr ins Gewicht fallen können als ursprünglich angenommen.

### 2.3. Methoden zum Dosimetriekonzept

Ziel dieses Teils der Arbeit ist es, eine Dosisabschätzung für diagnostische Strahlenexpositionen über die Organdosis des Herzens zu machen, die mit der Fall-Kontroll-Studie basierend auf dem KORA-Kollektiv umgesetzt werden kann (Siehe Kapitel 3). Die Dosimetrie geschieht an Hand aktueller Expositionswerte aus Untersuchungen im Klinikum Augsburg, aus denen die zeitliche Veränderung der Dosisentwicklung retrospektiv analysiert wird.

Es gibt bisher in der Radiologie keine Angaben zur Herzdosis. Eine Abschätzung über andere Organe ist aus Mangel an Überprüfungsmöglichkeiten zur strahlenbiologischen Vergleichbarkeit sehr zweifelhaft und der Weg über die effektive Dosis kann nicht funktionieren. Somit gehört als erster wichtiger Punkt zur Methodik, aus der Menge an diagnostischen Untersuchungsmöglichkeiten diejenigen, die für eine Herzdosis relevant sind, einzugrenzen und entsprechend der Art der Strahlenexposition zu kategorisieren. Der nächste Punkt betrifft das Aufstellen eines geeigneten Dosimetriekonzepts, welches auch retrospektiv anwendbar ist und unter Einbeziehung einer realistischen Fehlerbetrachtung auf ein Studienkollektiv letztendlich übertragen werden kann.

Die Diagnostik unterteilt sich zum einen in den Bereich der Radiologie, das heißt konventionelle Röntgenaufnahmen, CT-Untersuchungen und angiographische Interventionen am Herzen. Zum anderen muss auch die nuklearmedizinische Diagnostik mit einbezogen werden, da bei vielen dieser Untersuchungen eine bislang nicht beurteilte Exposition des Herzens erfolgen kann. Ebenfalls in dem Dosimetriekonzept enthalten sind individuelle Expositionen einzelner ehemaliger Strahlentherapiepatienten, die an der epidemiologischen Studie als Kontrolle oder als Fall, das heißt (Herzinfarkt-)Patient, teilgenommen haben.

Im Folgenden werden die einzelnen Expositionstechniken zu den für die Herzdosis relevanten Untersuchungen und die jeweils unterschiedlichen Parameter zur Organdosisbestimmung genauer beschrieben. Sämtliche Einstelltechniken der radiologischen Geräte für die speziellen Untersuchungen entsprechen den standardisierten tatsächlichen Vorgaben des Klinikum Augsburgs, welche den jeweiligen Arbeitsprotokollen zu entnehmen sind. Diese entsprechen aber im Konsens des Strahlenschutzes den allgemeinen Vorschriften, Richtlinien und Leitlinien und lassen diesbezüglich somit keine wesentlichen Abweichungen zu anderen Häusern, zumindest innerhalb Deutschlands, erwarten. Diese weitestgehend standardisierten Parameter machen eine allgemeine Dosisabschätzung und die Anwendung für ein Kollektiv grundsätzlich erst möglich. Zudem war es die Intention, dieses Dosimetriekonzept so offen wie möglich zu gestalten, dass es sich auch bei abweichenden Parametern anwenden lässt.

### 2.3.1. Radiologische Untersuchungen

Für Diagnostik mit ionisierender Strahlung kommt in der Radiologie niederenergetische Röntgenstrahlung mit einer Photonenenergie zwischen 10-300 keV zum Einsatz [2], dabei unterscheidet man hauptsächlich zwischen dem konventionellen Röntgen und der Computertomografie. Die konventionelle Radiologie kann noch weiter differenziert werden, wobei in dieser Arbeit eine Unterteilung in Projektionsradiografie und in invasive Koronarangiografie (KA) erfolgte.

Da beispielsweise ein CT-Scan der Extremitäten oder eine dentale Röntgenaufnahme keine relevante Herzdosis erzeugen kann, muss gerade im radiologischen Bereich klar definiert werden, welche Untersuchungen für das Herz von Bedeutung sind. In die Dosimetrie mit einbezogen wurden deshalb sämtliche Untersuchungsmethoden, die eine direkte Exposition des Herzens im Strahlengang verursachen. Für eine genauere Eingrenzung werden die oben schon erwähnten drei Bereiche der Radiologie einzeln genauer betrachtet.

#### 2.3.1.1. Konventionelles Röntgen

Beim konventionellen Röntgen wird am Patienten eine Aufnahme aus einer bestimmten Projektionsrichtung gemacht. Die Röntgenröhre ist dabei stationär, daher wird diese Methode auch Projektionsradiografie genannt. Die Röntgenstrahlung tritt an einer Seite des Körpers ein, die Dosis ist dort am höchsten und nimmt mit zunehmender Tiefe ab. Entsprechend lässt sich auch daraus schließen, dass die Herzdosis stark von der Projektionsrichtung und der Einfallsdosis, das heißt die Dosis frei Luft am Ort des Strahleneintritts in den Patienten, abhängen muss.

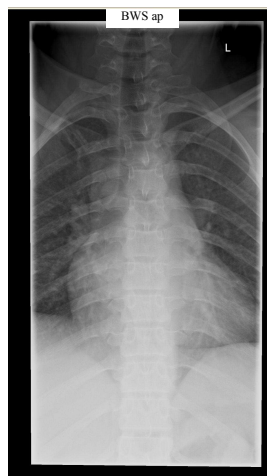
Da in der konventionellen Radiologie im Allgemeinen keine hohen Dosiswerte auftreten, liegt der Fokus bei Untersuchungen, bei denen das Herz im Strahlengang liegt. Die häufigsten sind Thoraxaufnahmen, bei denen in Bezug auf die Projektionsrichtung zwischen einer Aufnahme von vorne (a.p. anterior posterior), von hinten (p.a. posterior anterior) oder seitlich (lat. lateral) differenziert werden muss. Üblich sind p.a.-Einstellungen bei stehendem Patienten, fast immer zusammen mit einer lateralen Aufnahme (Thorax in zwei Ebenen bzw. Thorax  $\perp$ ).

Gründe für eine a.p.-Aufnahme, die entweder auf einem Rastertisch (RT) oder mit Beihelfstechnik (BHT) direkt im Bett des Patienten gemacht werden, sind meist Bettlägerigkeit, Trauma- oder Intensivsituationen. Die Statistik zeigt, dass im Klinikum Augsburg im Jahr deutlich weniger Thorax-Aufnahmen im Stehen als im Liegen gemacht werden, wenn die Anzahl der BHT und RT Untersuchungen zusammengefasst werden (siehe Tabelle 2.2). Dies kann nicht verwundern, insofern bedacht wird, dass die Indikation für die Einlieferung in das Klinikum Augsburg meist schwerere Erkrankungen und Unfälle sind.

Des weiteren haben Recherchen im Röntgenarchiv ergeben, dass auch bei der Verwendung der Brustwirbel- (BWS-) Darstellung in a.p.-Richtung, das Herz meistens komplett im Strahlengang liegt und daher in das Dosimetriekonzept mit aufgenommen wurde (vergleiche Abbildung 2.6).

Untersuchungs- Region	Röhrenspannung kV	FFA cm	Format cm <sup>2</sup>	Häufigkeit %
Thorax p.a.	125	180	35/43	7
Thorax lat.	125	180	35/43	0
Thorax in 2 Ebenen (Thorax $\perp$ )				29
Thorax a.p. BHT	102	105	35/43 (40/40)	23
Thorax a.p. RT	125	115	35/43	34
BWS a.p.	73	115	18/43	4

**Tabelle 2.2.:** Tabelle zu den relevanten Untersuchungen im Bereich der Projektionsradiografie mit standardisierten Parametern und prozentualer Häufigkeitsverteilung der Thoraxaufnahmen am Klinikum Augsburg innerhalb eines Jahres (Zeitraum 2011/12; p.a. = posterior-anterior, lat = lateral, a.p. = anterior-posterior, BHT = Behelfstechnik, RT = Rastertisch, FFA = Fokus-Film-Abstand).



**Abbildung 2.6.:** Beispiel einer aktuellen Röntgenaufnahme der Brustwirbelsäule (BWS) aus anterior-posterior- (a.p.-) Richtung am Klinikum Augsburg. Das Herz liegt deutlich im Strahlenfeld.

Ausgeschlossen wurden Mammographieaufnahmen, da auf Grund der Einstellungsparameter mit einer parallel zum Thorax verlaufenden Strahlrichtung höchstens Streustrahlung auf das Herz treffen könnte. Die Absorption findet jedoch wegen der geringen Röhrenspannung (circa 24-30 kV, im Vergleich zu 120 kV bei vielen Thorax-Aufnahmen) und der dadurch sehr weichen Strahlung hauptsächlich in der Brust statt und dringt nicht bis zum Herz durch.

Die Abschätzung der Dosis für das Herz bei den eingeschlossenen Untersuchungen erfolgte, wie bereits erwähnt, mit Hilfe der vom HMGU entwickelten Konversionsfaktoren für Organdosissen (siehe [43]) nach der Formel:

$$D(Herz) = C_f(Herz) \cdot D(Luft) \quad (2.4)$$

Die Einheit der Organdosis  $D(Herz)$  ist mSv, die Einheit der Konversionsfaktoren  $C_f(Herz)$  ergibt sich auf Grund der Normierung auf die Einfalldosis  $D(Luft)$  zu mSv/mGy. Die Konversionsfaktoren  $C_f(Organ)$  sind geschlechterspezifisch, abhängig von Untersuchungsart und Projektionsrichtung. Die Werte ergeben sich aus Simulationen mit standardisierten Parametern wie Feldgröße, Patientendurchmesser, Fokus-Film-Abstand (FFA), Fokus-Haut-Abstand (FHA) und Gesamtfilterung. Diese Einstellungen sind an die üblichen Parameter, wie sie im medizinischen Alltag verwendet werden, angepasst und daher auf Untersuchungssituationen zur Dosisabschätzung anwendbar.

Die Konversionsfaktoren für das Herz wurden von Zankl et al. zusammen mit denen in dem Tabellenwerk von 1990 veröffentlichten Organen bereits durch MC-Simulationen berechnet, fanden aber in den Veröffentlichungen keine Erwähnung (vergleiche [43]). Aus den alten Ausdrucken dieser Simulationen wurden die auf die Einfalldosis normierten Daten in Abhängigkeit von Spannung, Untersuchungsart und Geschlecht entnommen und in eine Excel-Datenbanktabelle übertragen (zur Verfügung gestellt von Zankl, HMGU).

Die Normierung auf die Einfalldosis hat den Vorteil, dass die Konversionsfaktoren trotz Abweichungen beim Patientendurchmesser und Feldgröße zur Abschätzung einer Herzdosis verwendet werden können, insofern die Parameter zur Röhrenspannung, dem FFA und der Gesamtfilterung mit dem tabellierten Werten übereinstimmen [43].

Die zur Berechnung der Herzdosis benötigte Einfalldosis  $D$  (in mGy) wird in den Dosisprotokollen der Röntgengeräte nicht aufgezeichnet. Sie kann aber für jede Untersuchung aus dem Dosisflächenprodukt (DFP, wird im Dosisprotokoll angezeigt) und der Feldgröße  $A_F$  auf Höhe der Patienteneintrittsseite ermittelt werden.

$$D(Luft) = \frac{DFP}{A_F} \quad (2.5)$$

Das DFP ist das Produkt aus Einfalldosis und bestrahlter Eintrittsfläche  $A_F$  in der Einheit  $Gycm^2$ . Es kann an einer beliebigen Stelle im primären Strahlenfeld zwischen Strahlenausstritt und Patienteneintritt gemessen werden, da es nach dem Prinzip des mathematischen Strahlensatzes unabhängig vom Messkammerabstand ist. Die Eintrittsfläche  $A_F$  wiederum kann ebenfalls durch Anwendung der Strahlensätze aus der Fläche des Röntgenbildes  $A_B$  bei bekannter Patientendicke  $d$  und FFA berechnet werden.

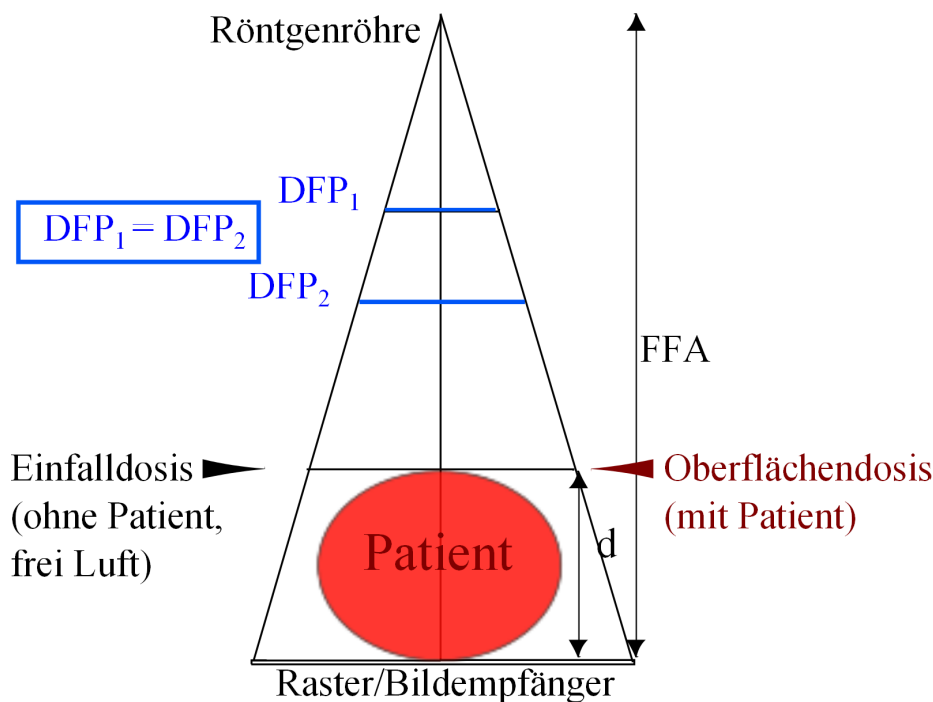
Genauer gesagt kann per Abstandsquadratgesetz aus der Bildgröße  $A_B$  und mit der Differenz von FFA und Patientendicke  $d$  auf die Feldgröße  $A_F$  zurück gerechnet werden:

$$A_F = \frac{(FFA - d)^2}{FFA^2} \cdot A_B \quad (2.6)$$

Fasst man die Formeln 2.4, 2.5 und 2.6 zusammen, so lässt sich die Organdosis  $D(\text{Herz})$  in Abhängigkeit der einzelnen Messparameter darstellen.

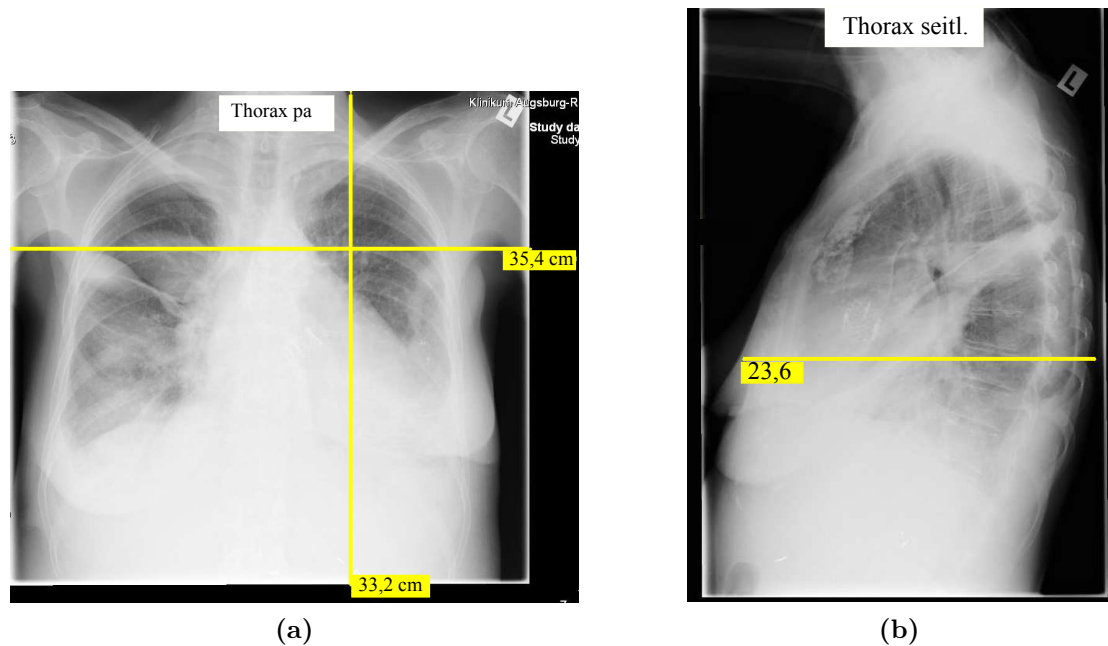
$$D(\text{Herz}) = C_f(\text{Herz}) \cdot \frac{DFP}{(FFA - d)^2} \cdot \frac{FFA^2}{A_B} \quad (2.7)$$

In der Zeichnung 2.7 ist die Messgeometrie durch eine Skizze veranschaulicht und in den Abbildungen 2.8 wird beispielhaft die Berechnung der Bildfläche dargestellt.



**Abbildung 2.7.:** Veranschaulichung der Geometrien bei der Projektionsradiografie. Die hier zusätzlich eingezeichnete Oberflächendosis entspricht der Einfallsdosis plus dem Beitrag durch Rückstreuung vom Patienten ( $d$  = Patientendicke, DFP = Dosisflächenprodukt, FFA = Fokus-Film-Abstand).





**Abbildung 2.8.:** Ein Beispiel für am Klinikum Augsburg archivierte Röntgenbilder in zwei Ebenen (p.a. = posterior-anterior, seitl. = seitlich beziehungsweise lateral), aus denen für das Benchmarking Daten zur Bildgröße und Patientendicke und -durchmesser gewonnen wurden.

Die für einen individuellen Patienten variierende Parameter zur Herzdosis gemäß Formel 2.7 sind zum Einen die Bildgröße  $A_B$ , die aus der verwendeten Einblendung resultiert und zum Anderen der Patientendurchmesser, das heißt die Patientendicke  $d$ . Um allgemein gültige Herzdosisabschätzungen angeben zu können, ist eine statistische Auswertung mehrerer individueller Herzdosiswerte erforderlich.

In einem zeitintensiven **Benchmarking** wurden zu denen in Tabelle 2.2 angegebenen Untersuchungen circa 200 aktuelle, randomisierte Patientenprotokolle (beziehungsweise die dazugehörigen DICOM header) aus den Jahren 2010 bis 2011 ausgewertet um geschlechtsspezifisch einen Mittelwert für die Patientendicke und DFP zu erhalten. Die jeweiligen Patientendicken wurde aus den lateralen Thorax-Aufnahmen abgeschätzt (vergleiche Abbildung 2.8b), die zur DFP-Angabe entsprechende Bildfläche aus den jeweiligen Bildabmessungen, wie man beispielhaft in Abbildung 2.8a sehen kann. Einzig bei den lateralen Thoraxaufnahmen musste an Stelle der Patientendicke  $d$  die Patientenbreite  $b$  eingesetzt werden. Diese Werte konnten aber bei einer Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen aus der entsprechenden Thorax p.a.-Aufnahme gewonnen werden. Getrennt nach Geschlecht wurden anschließend die sich daraus ergebenden Mittelwerte zur Berechnung der Feldgröße auf der Patienteneintrittsseite und die entsprechende Einfalldosis gemäß Formel 2.5 verwendet.

Mit der Verwendung der ermittelten Abweichungen bei der Abschätzung der Patientendicke, beziehungsweise -breite, lässt sich nach dem Gauß'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz der relative Fehler für die Bestimmung der Einzeldosis aus den Standardabweichungen der Messgrößen  $C_f$  und  $d$  folgendermaßen berechnen:

$$\frac{\Delta D(\text{Herz})}{D(\text{Herz})} = \sqrt{\left(\frac{\Delta C_f}{C_f}\right)^2 + \left(\frac{2\Delta d}{(FFA - d)}\right)^2} \quad (2.8)$$

Der erste Summand unter der Wurzel bezieht sich auf die Unsicherheit durch Anwendung der Konversionsfaktoren, entsprechend tabellarisch aufgeführte Variationskoeffizienten (für das Herz nicht veröffentlicht), der zweite Summand drückt den Fehler durch Abschätzung der Patientendicke aus dem Mittelwert aus.

Ausgehend von den durch dieses Konzept erhaltenen aktuellen Dosiswerten für das Herz ist es ein wesentlicher Punkt für eine retrospektiven Studie, die zeitliche Dosisentwicklung erfassen zu können. Die **retrospektive Dosimetrie** erfolgte mit Hilfe des Quantifizierungsmodells aus der Arbeitsgruppe von v. Boetticher et al. [53]. In deren Arbeit wurde ausgehend von optimalen Dosiswerten unter Berücksichtigung der technischen Entwicklung und einer Kategorisierung der Arbeitsbedingungen (von A nach D in absteigender Qualität) eine Matrix mit zeitlich eingeteilten Korrekturfaktoren entwickelt, die als Dosismultiplikatoren verwendet werden können (siehe Tabelle 2.3). Als die realistischste Abschätzung dieser Faktoren pro Zeitraum wurden von v. Boetticher die in der Tabelle fett gedruckten Zahlen genannt.

Zeitraum	A	B	C	D
1946-55	8	16	<b>32</b>	64
1956-65	4	8	<b>16</b>	32
1966-75	2	4	<b>8</b>	16
1976-85	1	<b>2</b>	4	8
1986-95	0,5	<b>1</b>	2	4

**Tabelle 2.3.:** Korrekturfaktormatrix aus Dosismultiplikatoren für retrospektive Dosisermittlung von Röntgenaufnahmen (A-D = absteigende Qualitätskriterien). Die fett hervorgehobenen Werte entsprechen den Empfehlungen von v. Boetticher [53].

Die Zeitskala der Tabelle 2.3 geht nur bis zum Jahr 1995, eine weitere Entwicklung der Dosis bis heute ist aus dieser Quelle nicht vorhanden [53]. Die Annahme, dass sich die Organdosis seit 1995 nicht deutlich geändert hat, könnte sich dadurch begründen lassen, dass zwar einerseits dank der heutzutage verwendeten Film-Folien-Systeme mit höherer Empfindlichkeit bei gleichem Kontrast, die benötigte Dosis reduziert ist, dass aber durch die Verwendung von Streustrahlrastern die Dosis auf Kosten einer besseren Bildauflösung im Gegenzug steigt.

Mit der Veröffentlichung der vom BfS für sämtliche radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen herausgegebenen sogenannten diagnostischen Referenzwerte (DRW) im Jahr 2003, erhöhte sich aber zusehends das Bewusstsein für ein strahlenschutzgerechtes Handeln, auch im Bereich der medizinischen Diagnostik, was insgesamt für eine tendenzielle Dosisreduzierung spricht [54]. Auf Basis bundesweiter Erhebungen sind diese DRW so konzipiert, dass sie die 75 %-Perzentile der Verteilung der mittleren Patientendosen bei verschiedenen Anwendern angeben [54]. Diese DRW sind im Jahr 2010 erstmalig aktualisiert worden und stellen für die Ärzte einen oberen Richtwert der Dosiswerte dar, der nur in begründeten Fällen überschritten werden darf [55]. Verfolgt man diese Entwicklung, so kann in grober Näherung die prozentuale Änderung der einzelnen DRW für die bestimmten Untersuchungen auf die jeweilige Dosisentwicklung übertragen werden. Unterstützt wird diese theoretische Erklärung durch praktische Beobachtungen zur fortwährend sinkenden Entwicklung der Einfalldosis zwischen 1975 und 2005 im Rahmen einer Dissertation von Seidenbusch [56]. In dieser Arbeit ging es zwar primär um pädiatrische Radiologie, es wurde aber auch die Dosisentwicklung für Untersuchungen an Patienten im Erwachsenenalter untersucht.

Letztendlich stand mit den Konversionsfaktoren von Zankl et al., den Multiplikationsfaktoren von v. Boetticher und dem DRW vom BfS ein schlüssiges und realistisches Dosimetriekonzept zur Erfassung der Herzdosis bei aktuellen Bedingungen und zur retrospektiven Abschätzung früherer Werte zur Verfügung.

#### 2.3.1.2. Computertomografie

Seit der Erfindung im Jahr 1972 und mit der Einführung von Ganzkörperaufnahmen zwei Jahre später sind Computertomografen (CT) aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken [57]. Anders als bei der Projektionsradiografie rotiert das Röhren-Bildempfängersystem um den Patienten und verursacht, bedingt durch ganz andere rotationssymmetrische Parameter, eine völlig andere Dosisverteilungen im Körper des Patienten.

Die Computertomografie verursacht, wie bereits erwähnt, innerhalb der diagnostischen Radiologie bezogen auf die Bevölkerung den größten Dosisanteil. Ursache für den nach wie vor steigenden Trend sind technische Entwicklungen wie die sogenannten Multislice-CTs beziehungsweise Mehrschicht-Systeme, die seit etwa zwölf Jahren auf dem Markt sind und pro Rotation mehrere Schichten gleichzeitig scannen. Dies wird durch eine Aneinanderreihung von einzelnen Detektorzeilen realisiert, die durch geeignetes Zusammenschalten die gewünschte Schichtdicke ergeben. Damit lassen sich einerseits Untersuchungszeiten verkürzen, andererseits können ohne höheren Zeitaufwand dünnere Schichten mit besserer Auflösung gefahren werden. Eine Konsequenz dieser Effizienzsteigerung und dem größeren Anwendungsbereich ist aber auch, dass die Anzahl an Untersuchungen und Patienten gegenüber Einzeiler-Systeme gestiegen ist [58].

Daher ist ein Konzept mit sorgfältiger Auswahl der für eine Herzdosimetrie in Frage kommenden Untersuchungen wichtig. Abgeleitet aus Messungen von Dosiswerten am CT beziehungsweise aus individuellen Dosisberechnungen muss überprüft werden ob beziehungsweise unter welchen Bedingungen allgemein gültige Dosisangaben für das Herz möglich sind.

Für exemplarische, messtechnische Berechnungen und Validierungen standen die zur Diagnostik in der Radiologie vorhandenen Computertomografen der Hersteller General Electric (GE, Fabrikat 'Brightspeed') und Siemens (hier abgekürzt als Si, Fabrikat 'Sensation 64') zur Verfügung. Eingeschlossen wurden sieben standardmäßig gefahrene Untersuchungen (vergleiche Tabelle 2.4). Darunter zählen im Thoraxbereich das klassische Thorax-CT (verwendete Protokollname 'Thorax Tu'), das häufig bei Verdacht auf Lungenembolie verwendete Pulmonalis-CT und das bei Lungengerüsterkrankungen verwendete High-Resolution-CT (so genannte HR-CT). Über den Thoraxbereich hinausgehend wird das auf Grund der großen Scanlänge sehr dosisintensive Thorax-Abdomen-CT betrachtet. Es wurden auch Abdomen-CT Untersuchungen (staging, uro und akut) hinsichtlich des jeweiligen Expositionsanteils für das Herz betrachtet. Von den auf Thorax-Höhe liegenden Untersuchungen wurden Wirbelsäulen-CTs ausgeschlossen, da es hier keine standardisierten Einblendungen gibt und somit keine allgemeine Aussage dazu möglich ist, ob sich das Herz im Strahlengang befindet oder nicht. Dagegen gibt es speziell für die im Weiteren betrachteten Untersuchungen, wie bei den konventionellen Röntgenaufnahmen, feste Protokolle bezüglich der Einstellungen (für eine ausführliche Erklärung zu den CT-spezifischen Parametern sei als Zusatzliteratur auf die Veröffentlichungen von Nagel et al. verwiesen, beispielsweise [57])

Alle Protokolle aus Tabelle 2.4 werden im Spiral-Modus (helical) gefahren, was bedeutet, dass ein kontinuierlicher Tischvorschub bei gleichzeitigem Abscannen erfolgt. Eine resultierende Größe, die Einfluss auf die Dosis hat, ist hierbei der Pitchfaktor  $p$ , der sich aus dem Quotienten von Tischvorschub  $TV$  und Schichtdicke  $h$  ergibt. Bei Multislice-Systemen entspricht die Schichtdicke der Gesamtkollimation  $n \times h$  (in Tabelle 2.4 als Scanmodus angegeben).

$$p = \frac{TV}{n \cdot h} \quad (2.9)$$

Für einen Pitchfaktor  $p=1$  wird jede Einzelschicht ohne Lücke oder Überlappung an die nächste angehängt. Ist dieser Wert kleiner als eins findet eine Überschneidung der Einzelscans statt und die Dosis steigt an. Ist der Wert größer als eins wird die Spirale auseinander gezogen und die Dosis fällt im gleichen Verhältnis ab.

Herst./ Fabr.	Protokoll- name	Röhrenspannung kV	Scanmodus mm	Rotationszeit s
GE BS	Thorax TU	120	16 x 1,25	0,7
Si S64	Thorax TU	120	64 x 0,6	0,5
GE BS	Lunge HR Insp.	120	16 x 1,25	0,7
Si S64	Lunge HR Insp.	120	64 x 0,6	0,5
GE BS	Thorax-Abdomen	120	16 x 1,25	0,7
Si S64	Thorax-Abdomen	120	24 x 1,2	0,5
GE BS	Abdomen (Staging)	120	16 x 1,25	0,7
Si S64	Abdomen (Staging)	120	64 x 0,6	0,5
GE BS	Abdomen (Akut)	120	16x1,25	0,7
Si S64	Abdomen (Akut)	120	64 x 0,6	0,5
GE BS	Abdomen (Uro)	120	16 x 1,25	0,8
Si S64	Abdomen (Uro)	120	24 x 1,2	0,5
GE BS	Pulmonalis	120	16 x 0,625	0,5
Si S64	Pulmonalis	100	64 x 0,6	0,5

**Tabelle 2.4.:** Tabelle der häufigsten gefahrenen Untersuchungsprotokolle für CT am Klinikum Augsburg, bei denen das Herz im Strahlengang liegt beziehungsweise durch Streustrahlung bei Abdomen-CTs exponiert wird. Die Protokollnamen entstammen der Nomenklatur der radiologischen Abteilung des Klinikum Augsburgs und beziehen sich auf standardisierte Thorax-Aufnahmen (Thorax TU), High-Resolution (HR) Lungen-Aufnahmen in Inspiration (Insp.), Thorax-Abdomen-Aufnahmen, Abdomen-Aufnahmen unterteilt nach den häufigsten Indikationen und Pulmonalis-Aufnahmen (Stand der Protokolle ist der 05.08.2009; GE BS = *Hersteller General Electric Fabrikat Brightspeed*, SI S64 = *Hersteller Siemens Fabrikat Sensation 64*).

Eingangsgröße für die Berechnung der gewünschten Organdosis bei CT-Untersuchungen ist der sogenannte Computertomographie-Dosisindex  $CTDI_{Luft}$ , das heißt die Dosis frei Luft auf der Systemachse. Messgröße für den  $CTDI_{Luft}$  ist die Luftkerma  $K_a$  angegeben in mGy. Unter Berücksichtigung weiterer Einflussgrößen wie Pitch  $p$  und des Gerätefaktors  $k_c$  lässt sich mit folgender Formel aus den Konversionsfaktoren  $f$  die Organdosis ermitteln [57]:

$$D_{Herz} = \frac{1}{p} \cdot k_c \cdot CTDI_{Luft} \cdot \sum_{z_l}^{z_u} f(Herz, z) \Delta z \quad (2.10)$$

Die Dosisberechnung für das Herz erfolgte auch hier mittels der vom HMGU berechneten Konversionsfaktoren aus den mathematischen Modellen[42]. Die Konversionsfaktoren für das Herz zu standardisierten Untersuchungen wurden von Zankl et al. zusammen mit denen im Tabellenwerk von 1991 veröffentlichten Organen bereits durch MC-Simulationen berechnet, fanden aber in den Veröffentlichungen keine Erwähnung (vergleiche [42]). Aus den alten Printouts dieser Simulationen wurden die auf Luftkerma normierten Daten für die jeweiligen Untersuchungen in Abhängigkeit von Spannung, Schichtlage und Geschlecht von Frau Zankl freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

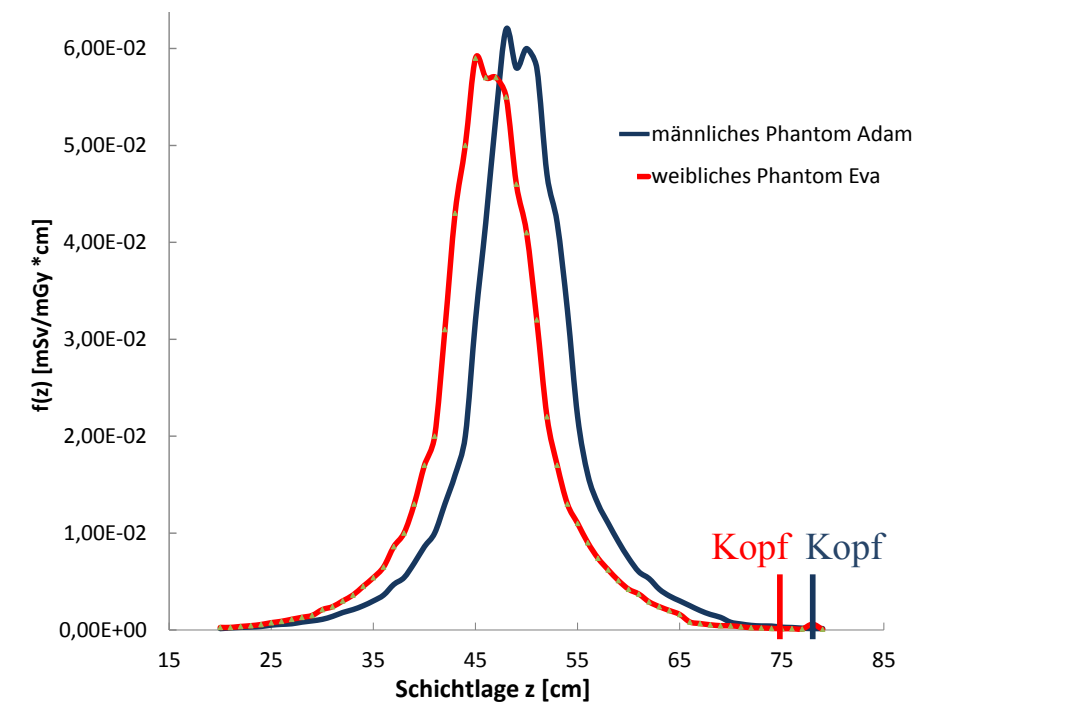
Diese organspezifischen Konversionsfaktoren  $f_{Organ,z}$  sind abhängig von der Schichtlage  $z$ , der Strahlenqualität (gemessen in der Einheit kV) und dem Geschlecht. Sie werden über den abgescannten Bereich von  $z_l$  bis  $z_u$  (l für 'lower' und u für 'upper') aufsummiert (vergleiche 2.9).

Für die relative Unsicherheit bei der Bestimmung der Organdosis für die einzelnen Untersuchungen ergibt sich dann gemäß dem Gauß'schen Fortpflanzungsgesetz:

$$\frac{\Delta D_{Organ}}{D_{Organ}} = \sqrt{\left(\frac{\Delta CTDI_{Luft}}{CTDI_{Luft}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta F(Herz, z)}{F(Herz, z)}\right)^2} \quad (2.11)$$

$F(Herz, z)$  ist der Summenwert gebildet aus den Konversionsfaktoren der Einzelschichten, da die Fehlerabschätzung bezüglich systematischer Fehler bei der MC-Simulation als ein Wert angenommen werden kann.

Die einzelnen Parameter, die in die Berechnung der Organdosis mittels Formel 2.10 mit einfließen, müssen individuell validiert werden. Dazu wurde zunächst die Methode über die Messung der Luftkerma gewählt, die entsprechend Nagel et al. einer standardisierten Dosimetriemethode entspricht [57], was im Folgenden genauer beschrieben wird.



**Abbildung 2.9.:** Grafische Darstellung der Herz-Konversionsfaktoren  $f(z)$  des weiblichen und männlichen Phantoms pro cm Schichtdicke bei 125 kV. Zu sehen ist hier der Thoraxbereich bis zum Kopf (zur Orientierung sind die Markierungen für den Kopfbeginn eingezeichnet). Je nach Scanlänge und -bereich wird entsprechend aufsummiert (Werte zur Verfügung gestellt von Zankl et al.).

Zur Ermittlung des  $\text{CTDI}_{\text{Luft}}$  über die Luftkerma wurden Messungen an den zwei bereits genannten Geräten unterschiedlicher Hersteller im Klinikum Augsburg durchgeführt. Für jedes CT-Gerät und für jeden Untersuchungsbereich, beziehungsweise jede Indikation, existieren individuelle Parameter, die jedoch in der Regel standardisiert durch Arbeitsanweisungen gefahren werden. Die jeweiligen Luftkerma-Werte werden mittels stabförmiger Messkammer über die Messung des Dosislängenprodukts (DLP) berechnet (siehe Abbildung 2.10a). Für das DLP müssen die Parameter wie Spannung in kV, Stromstärke in mA, Aquisition (Scanmodus), Scantyp, Rotationszeit  $t$  und Pitch  $p$  vollständig vorliegen.

Die Stromstärke und die für die Aufsummierung der Konversionsfaktoren benötigte Gesamtuntersuchungslänge (vergleiche Formel 2.10) lassen sich aus Strahlenschutzgründen nicht standardisieren und müssen aus den jeweiligen Dosisprotokollen (siehe Abbildung 2.10b) ermittelt werden:

- Die neueren Geräte modulieren zur Dosisreduktion den Röhrenstrom in Abhängigkeit der zu durchdringenden Schichtdicke je nach topografischem Scanbereich individuell am Patienten. Im Dosisprotokoll wird eine Mittelung des Röhrenstroms aus der kompletten Untersuchung angegeben.

- Der Untersuchungsbereich beziehungsweise die daraus resultierende Untersuchungslänge wird je nach Indikation und anatomischen Gegebenheiten am Patienten von Hand eingestellt. Die individuelle Länge muss ebenfalls dem Dosisprotokoll der Untersuchung entnommen werden.

Aus diesem Grund wurden exemplarisch für die zwei oben genannten Computertomografen für die in Tabelle 2.4 aufgezählten Untersuchungen ebenfalls ein zeitintensives, randomisiertes **Benchmarking** durchgeführt. Über 400 aktuelle Dosisprotokolle für diese Untersuchungsverfahren aus den Jahren 2010 bis 2011 wurden ausgewertet und dabei ein mittlerer Strom-Zeit-Wert sowie eine mittlere Untersuchungslänge bestimmt. Der gerätespezifische Faktor  $k_c$  in Formel 2.10 wurde aus den Berechnungen des von Stamm entwickelten Excel-Programm zur Dosisbestimmung bei CT-Untersuchungen entnommen (CT-Expo, [59]).

Gemäß DIN Norm (DIN61223) erfolgt die Messung des DLP mit einer speziellen kalibrierten stabförmigen Messkammer mit einer aktiven Länge von 10 bis 15 cm. Hier wurde ein 10 cm langer Messstab verwendet, der in Längsachse mit der Laser-Einstellhilfe exakt in der Rotationsachse des Geräts positioniert wird (siehe Abbildung 2.10a). Bei abgeschalteter Röhrenstrommodulation wurden die Programme entsprechend der jeweiligen Parameter aus Arbeitsanleitung und Benchmarking gefahren. Damit ein Mittelwert über mehrere Messungen erhalten werden konnte, wurde über die gesamte Länge der Messkammer gemessen. Als Konsequenz muss das am Dosimeter angezeigte DLP (in mGycm) durch die aktive Messlänge von 10 cm geteilt werden. Ergebnis ist zunächst der MSAD-Wert (multiple scan average dose) über diese Länge, der sich aus einer Überlagerung der Einzelschichten ergibt und von dem Pitchfaktor abhängt. Die folgende Gleichung 2.12 muss dann nur noch nach dem CTDI-Wert umgestellt werden [57].

$$MSAD = \frac{1}{p} \cdot CTDI_{Luft} \quad (2.12)$$

Um Vergleichsparameter zur Überprüfung der Messergebnisse zu haben, wurden für jede Messung nicht nur die Dosisangaben aus der Messkammer, sondern auch die Werte aus den Dosisprotokollen des CT-Messplatzes ermittelt (vergleiche Abb.2.10b). Diese CT-Patientenprotokolle liefern als Dosiswert den  $CTDI_{Vol}$ , das heißt den gewichteten CTDI dividiert durch den Pitch  $p$ . Die Umrechnung von  $CTDI_{Vol}$  in  $CTDI_{Luft}$  erfolgt gemäß der folgenden Formel:

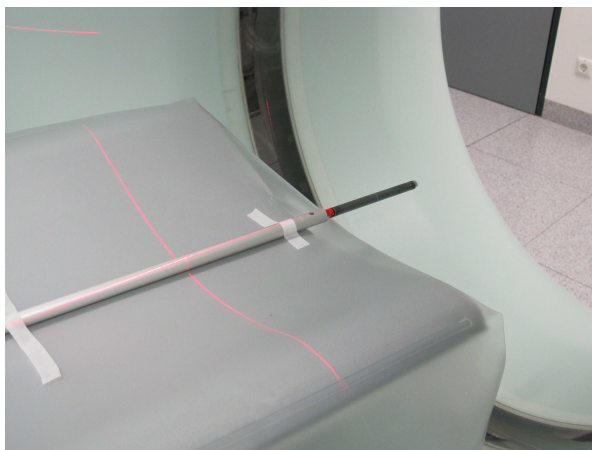
$$CTDI_{Luft} = \frac{p}{P_B} \cdot CTDI_{Vol} \quad (2.13)$$



Damit steht zur Organdosisberechnung neben der Formel 2.10 auch folgende modifizierte Formel zu Verfügung:

$$D_{Herz} = k_c \cdot CTDI_{Vol} \cdot \frac{1}{P_B} \cdot \sum_{zl}^{zu} f(Herz, z) \Delta z \quad (2.14)$$

$P_B$  steht für den Body-Phantomfaktor, das ist ein Umrechnungsfaktor errechnet aus dem Quotienten zwischen einer Messung frei Luft und einer Messung mit einem zylindrischen Plexiglas-Phantom (PMMA, neben einem Body-Phantom existiert auch ein kleineres Head-Phantom). Der gerätespezifische Wert für  $P_B$  wurde zu Validierungszwecken aus Tabellen entnommen [57, 59].



(a)

Thorax HR air kerma M: 22.04.2010 ID: 1234	Patientenprotokoll	Klinikum Augsburg Radiologie Ref: / Perf: Study date: 22.04.2010 Study time: 09:02:05					
22-Apr-2010 09:02							
Station: Untersuchender Arzt: Assistenz:							
Gesamt mAs 1118	Gesamt DLP 73						
	Scan	KV	mAs / ref.	CTDIvol	DLP	Ti	cSL
Patientenposition H-SP							
Topogramm	1	120				5.3	0.6
Thorax HR	2	120	33 / 150	2.54	65	0.5	0.6
ThorHRSeqEX	3	120	33 / 150	0.19	4	0.5	1.0
ThorHRSeqEX	11	120	32 / 150	0.18	4	0.5	1.0
WS0 / C200							
ST: 1.0mm							
						Position: 501 IMA 0	Zoom factor: x0.99

(b)

**Abbildung 2.10.:** Luftkerma-Messung: Links die bei der Messung verwendete stabförmige Messkammer. Rechts ist das entsprechende Patientenprotokoll zu sehen, wie es auch bei realen Patienten angezeigt wird und eine Grundlage für das Benchmarking war.

Zur weiteren Validierung der gemessenen Werte erfolgte ein dritter Vergleich mit den Dosisangaben aus dem von Stamm entwickelten CT-Dosis Programm 'CT Expo' [59]. Unter Eingabe der bekannten Parameter liefert dieses Programm die Werte für  $CTDI_{vol}$ ,  $CTDI_{Luft}$  und Organdosen (nach ICRP60, neue Versionen auch nach ICRP103) auf Basis der von Zankl et al. berechneten Konversionsfaktoren aus den mathematischen Phantomen Adam und Eva. Eine direkte Verwendung dieses Programms zur Herzdosisermittlung ist nicht möglich, da das Herz dort nicht aufgeführt wird. Somit konnten jedoch neben der Herzdosis aus eigenen Messungen, auch die Lungendosiswerte aus dem Programm als Orientierungshilfe für die Größenordnung der Herzdosis erfasst werden.

Da in CT-Expo die Konversionsfaktoren über die gleichen Phantommessungen ermittelt wurden ist somit ein direkter Vergleich möglich.

Wichtig für eine gültige Vergleichbarkeit ist hierbei auch, dass das Programm die Unterschiede zwischen einem helical und einem in Spiralmodus gefahrenen CT berücksichtigen kann, da bei einem Spiral-CT beispielsweise die Scanlänge am Anfang und am Ende um eine halbe Rotierung verlängert wird.

Letztendlich gab es, neben der Möglichkeit die Herzdosis über die gemessene Luftkerma zu bestimmen, die Methode, die Herzdosis direkt aus den individuellen Dosisprotokollen, die im Rahmen des Benchmarkings erfasst wurden, zu berechnen. Dafür konnten die in den Protokollen angegebenen  $CTDI_{vol}$ -Werte direkt in die Formel 2.14 eingesetzt werden. Es wird anschließend überprüft, ob aus der individuellen Berechnung einzelner Dosiswerte eine allgemeingültige Aussage zur Herzdosis bei CT-Untersuchungen für ein Kollektiv getroffen werden kann. Im Ergebnisteil werden beide Methoden miteinander verglichen, die Vor- und Nachteile zur Herzdosisermittlung aufgezeigt, um mögliche Vorgehensweisen für weitere Studien geben zu können.

Für die retrospektive Dosisermittlung sind bei CT-Untersuchungen im Vergleich zum konventionellen Röntgen keine weit zurück datierbaren Multiplikationsfaktoren vorhanden. Der technische Fortschritt der Computertomografen seit 1975 ist mehr auf eine Verbesserung der Bildqualität und die Erweiterung der Untersuchungsmöglichkeiten als auf eine Dosisreduktion ausgelegt. V. Boetticher et al. adjustierten im Jahr 2007, dass sich die Dosis bei CT-Untersuchungen im Laufe der Zeit nicht wesentlich geändert hat, sondern eher konstant geblieben ist [60]. Neuere Beobachtungen an Hand der Entwicklung der DRW für CT-Untersuchungen zwischen der Veröffentlichung im Jahr 2003 und im Jahr 2010 lassen vermuten, dass sich gerade innerhalb der letzten Jahre doch eine geringe Veränderung in Richtung Doseinsparung zeigen lässt, was bei einer retrospektiven Doseinschätzung basierend auf heutigen Werten zusätzlich beachtet werden muss [54, 55].

### 2.3.1.3. Invasive Kardiologie

Bei dieser Form der Röntgenuntersuchung wird das Herz als Untersuchungsobjekt direkt bestrahlt. Generell ist dabei die Röntgenröhre nicht stationär, so dass innerhalb einer Untersuchung der Patient aus mehreren Richtungen beziehungsweise Winkeleinstellungen (Angulationen) durchleuchtet werden kann.

Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung (HKU) sind koronare Herzerkrankungen, die (noch) nicht in einem akuten Herzinfarkt manifestiert sein müssen. Im Jahr 2000 wurde innerhalb der Leitlinien der Kardiologie die Indikation für eine HKU weltweit auf Patienten mit NSTEMI-Verdacht ('Non-ST-elevation-infarction') erweitert, was zu einer signifikanten Zunahme dieser invasiven Behandlung geführt hat [61, 62, 63].

Es gilt zudem im klinischen Alltag, dass für eine HKU nicht zwingend ein akutes Koronarsyndrom (AKS, ein Oberbegriff der unter anderem den akuten Herzinfarkt einfasst) vorliegen muss, sondern die Indikation auch bei Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz, schwereren Herzrhythmusstörungen oder anhaltender Angina Pectoris (AP) gestellt werden kann.

Unterscheiden muss man zwischen einer rein diagnostischen Koronarangiographie (KA) - die aber oft bei akuten Fällen in eine interventionelle, sogenannte perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) in gleicher Sitzung übergeführt wird - und zwischen einer reinen PTCA. Bei diesen Untersuchungen treten oft sehr hohe Strahlendosen auf, die deterministische Hautschäden verursachen können [64, 65, 66]. Dass das Herz dabei ebenfalls eine nicht unerhebliche Strahlenexposition erfährt, liegt auf der Hand.

Die genaue Erfassung dieser Dosis gestaltet sich aber als sehr problematisch, da es eine große Variationsbreite bezüglich der Dosen zwischen einzelnen Zentren und Kardiologen gibt. Sie hängt sehr stark von der Erfahrung der Untersucher, der Anzahl der benötigten Bilder, der Zeit der Durchleuchtung und der Wahl der Winkeleinstellungen ab [67, 68]. Die einzige Orientierung liefern hier die individuellen Dosisprotokolle, in denen von der Durchleuchtungszeit bis zu den Einzeldosen für die jeweiligen Winkeleinstellungen, alles protokolliert ist.

Um eine allgemein gültige Abschätzung des Mittelwerts individueller Dosiswerte durchführen zu können muss man die relativ große Schwankungsbreite in Kauf nehmen und sich an standardisierten Parametern in Bezug auf Spannung und Angulation orientieren. Das ist auch deswegen praktikabel, da es allgemein unter den Kardiologen bestimmte verwendete Winkeleinstellungen gibt, die bis auf Ausnahmefälle generell bei den Herz-Untersuchungen verwendet werden. Außerdem gibt es vom BfS für sämtliche radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen diagnostische Referenzwerte (DRW), die die 75 %-Perzentile der Verteilung der mittleren Patientendosen bei verschiedenen Anwendern angeben [54]. Diese DRW sind erst kürzlich aktualisiert worden und stellen für die Ärzte einen oberen Richtwert der Dosiswerte dar, der im Mittel nicht überschritten werden soll. Dieser Richtwert kann deshalb für diese Herzdosimetrie als orientierender Anhaltspunkt herangezogen werden [55].

Zur Methodik der Herzdosisberechnung wurden diesmal Konversionsfaktoren der neuen GSF-Voxel-Phantome 'Rex' und 'Regina' von Schlattl et al. (Arbeitsgruppe von Zankl, HMGU) verwendet, die bisher noch nicht veröffentlicht wurden [71].

Es sei hier erwähnt, dass es auch für die mathematischen Modelle Berechnungsmethoden für die Organdosimetrie gibt [69]. Im Gegensatz zu den Werten für 21 Projektionen in der Veröffentlichung von Schlattl, die sich nach heutigen praktikablen Standardeinstellungen richten (siehe folgender Absatz), sind in dieser alten Publikation nur 11 eher ungeeignete Winkeleinstellungen angegeben.

Zudem sind die neuen Konversionsfaktoren in Abhängigkeit der Angulationen auf das DFP normiert, was in jedem Dosisprotokoll gespeichert wird und eine sehr praktikable Dosimetriemethode für Interventionen mit häufiger Richtungsänderung darstellt. Die alten Berechnungen sind dagegen auf die Dosis frei Luft an der Patienteneintrittsfläche normiert, was auf Grund der verschiedenen Geometrien je Winkeleinstellung einen sehr intensiven Zeit- und Berechnungsaufwand mit sich bringt. Für eine möglichst genaue, praktikable und realistische Dosisabschätzung war die Berechnung mit den alten mathematischen Phantomen somit keine Option.

Schlattl et al. haben für zwölf verschiedene Winkeleinstellungen, die routinemäßig am Deutschen Herzzentrum München (DHM) verwendet werden (inklusive neun zusätzliche vom Standard abweichende Einstellungen die in Patientenakten gefunden wurden) bei Röhrenspannungen von 70 kV, 85 kV, 100 kV und 115 kV Konversionsfaktoren nach dem DFP normiert ermittelt. Diese Simulationsparameter sowie die Filterung basierten auf einem Siemens HICOR C-Bogen der 1996 installiert wurde [71]. Die 21 Winkeleinstellungen sind unterteilt in linksventrikuläre (LV), rechtskoronare und linkskoronare Angiographien (RA und LA). Die nicht veröffentlichten Konversionsfaktoren für das Herz wurden von Frau Zankl freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Wie bereits erwähnt, werden in den Dosisprotokollen der Kardiologie neben den jeweiligen Winkeleinstellungen das dazugehörige DFP, die Belichtungszeit mit DFP und eine Gesamt-DFP angezeigt. Damit ist es möglich, mit den Konversionsfaktoren entweder als Mittelwert über alle Winkeleinstellungen oder genauer mit Zuordnung der winkelabhängigen Konversionsfaktoren zu den jeweiligen Dosiswerten, eine Herzdosis abzuschätzen. Somit stand die Methodik zur Dosisabschätzung fest:

- Ermittlung der individuellen Herzdosis von zufällig ausgewählten Herzkatheteruntersuchungen an Hand der ausführlichen Dosisprotokolle gemäß:

$$D(Herz) = \sum_i DFP_i \cdot C_{fi} \quad (2.15)$$

mit  $i$  = Anzahl der Einzelprojektionen

- Bestimmung von standardisierten Parametern wie Einstellwinkeln und (in eingrenzender Weise) Röhrenstrom, um daraus Mittelwerte für die Konversionsfaktoren  $\overline{C_f}$  abzuleiten. Mit diesen Mittelwerten kann dann die Organdosis inklusive der Fehlerabschätzung errechnet werden

$$D(Herz)_{ges} = DFP_{ges} \cdot \overline{C_f} \quad (2.16)$$

$$\frac{\Delta D_{ges}}{D_{ges}} = \frac{\Delta \overline{C_f}}{\overline{C_f}} \quad (2.17)$$

- Vergleich der individuellen Dosimetrie mit der Abschätzung über Mittelwerte um daraus eine allgemein gültige Dosisabschätzung machen zu können.

### 2.3.2. Nuklearmedizin

Die Nuklearmedizin ist ein sehr umfassendes und spezialisiertes medizinisches Fachgebiet zur Diagnostik im Bereich verschiedenster Stoffwechselvorgänge im Körper. Dabei verursacht die Nuklearmedizin mit 0,1 mSv nur einen sehr geringen Anteil der Gesamtsumme der effektiven Jahresdosis bezogen auf die Bevölkerung von Deutschland (vergleiche Abbildung 2.1 auf Seite 9). Zu beachten ist hierbei, dass die Dosis pro Untersuchung höher ist als bei konventionellen Röntgenaufnahmen, lediglich die Anzahl der Untersuchungen ist geringer.

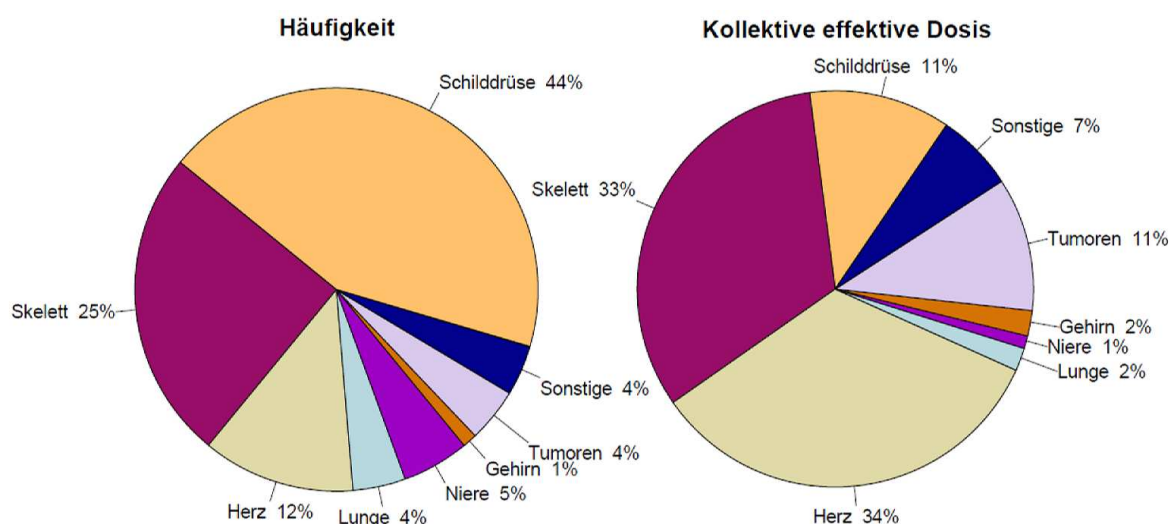
Im Gegensatz zur äußeren Durchstrahlung eines Körpers zur Bildgewinnung werden hier durch den gezielten Einsatz von Radiopharmaka bestimmte Gewebe- oder Körperregionen radioaktiv markiert. Sie stellen eine Art innere Strahlenquelle dar. Diese wird von außen durch bildgebende Systeme wie Gammakameras oder PET-Scanner (Positronen-Emissionen-Tomographie) sichtbar gemacht. Mit Hilfe dieser Radiopharmaka können die verschiedensten Körperregionen beziehungsweise Organe wie das Skelett, die Schilddrüse, das Gehirn, das Herz und sämtliche Ausscheidungsorgane angesprochen werden. Damit liegt der Benefit nicht allein im Bereich der Onkologie, sondern auch in der Neurologie und auch Kardiologie. Das am häufigsten verwendete Tracer-Nuklid ist das metastabile Technetium Tc-99m, ein reiner Gammaemitter mit einer Energie von 141 keV und einer Halbwertszeit von circa 6 h [73].

Auf Grund dieser kurzen Halbwertszeit, der ausgezeichneten Fähigkeit, sich an viele aktive Biomoleküle anzulagern und der Möglichkeit einer geringen Dosierung auf Grund der energiereichen Strahlung, ist Tc-99m aus der nuklearmedizinischen Diagnostik nicht mehr weg zu denken und ersetzt zahlreiche Nuklide, die eine höhere Aktivitätsanreicherung im Körper verursachen (siehe dazu auch die Ergebnisse der Dosimetrie in Abschnitt 2.4.4). Als Beispiel sei die Myokardszintigrafie mit dem Radiopharmakon Tl-201-Chlorid genannt, welches im Vergleich zu Tc-99m-MIBI einen fast dreimal höheren Wert für die effektive Dosis liefert (bezogen auf den Mittelwert der üblichen Aktivität [74]).

Da wie bei den radiologischen Untersuchungen die Aussagekraft der effektiven Dosis gerade im Hinblick auf die kardiovaskuläre Risikoabschätzung sehr in Frage gestellt werden kann, war die Ermittlung der Herzdosis auch Grundlage für das Dosimetriekonzept. Die Anreicherung im Herzen hängt stark von den verschiedenen Radiopharmaka und der verabreichten Aktivität ab.

Wie man der linken Abbildung 2.11 entnehmen kann, sind Schilddrüsen-, Skelett- und Herzsintigrafien in absteigender Reihenfolge die häufigsten Untersuchungen. Bezüglich des Beitrags zur kollektiven, effektiven Dosis hat die Herzsintigrafie, dicht gefolgt von der Skelettsintigrafie, von diesen dreien jedoch den größten und Schilddrüsenzintigrafie den kleinsten Anteil (siehe rechte Abbildung 2.11). Wie das Verteilungsmuster für die Herzdosis aussehen wird, lässt sich aus dieser Abbildung nicht entnehmen.

Als die für eine Herzdosis hauptsächlich relevanten nuklearmedizinischen Untersuchungen standen somit Schilddrüsen-, Skelett- und Herzsintigrafien im Vordergrund. Bei der Herzsintigrafie wird zwischen Myocardszintigramm und Herzbinnenraumszintigramm unterschieden. Die Herzdosis wurde zudem für Nierenszintigramme, Lungenperfusion und -ventilation, sowie für PET-Untersuchungen berechnet. Mit einbezogen wurden hier auch therapeutische Maßnahmen, wie die Radiojodtherapie zur Behandlung von Schilddrüsenkrebs, da hier entgegen der üblichen Strahlentherapie offene Radionuklide eingesetzt werden (siehe Tabelle 2.5). Da zudem die Methode zur Dosisabschätzung das gleiche Verfahren wie bei der Diagnostik in der Nuklearmedizin ist, wird die Radiojodtherapie bei der Dosimetrie in diesem Kapitel behandelt. Im Zusammenhang mit der Dosisübertragung auf die Studienpopulation wird sie aber Teil der Ausführungen zur Strahlentherapie sein.



**Abbildung 2.11.:** Häufigkeitsverteilung der nuklearmedizinischen Untersuchungen (links) und der prozentuale Beitrag zur effektiven Dosis in Deutschland im Jahr 2008 (aus [39]). Der verhältnismäßig hohe Beitrag der Skelett- und Herzuntersuchungen zur kollektiven effektiven Dosis bei geringerem Anteil zur Anzahl der Gesamtuntersuchungen ist hier deutlich zu erkennen.

Zur Berechnung wurden die für die verschiedenen Untersuchungen verwendeten Nuklide, die verabreichte Dosis und der eventuelle Anteil an Uptake (Aufnahme) erfasst. Früher verwendete Nuklide und deren zeitliche Zurückdatierung wurden im Hinblick auf die retrospektive Strahlenanamnese ebenfalls mit einbezogen. Die Untersuchungsparameter richteten sich an die Arbeitsanleitungen der Nuklearmedizin im Klinikum Augsburg, stimmten aber weitestgehend mit den Angaben der DRW überein, so dass allgemein gültige Dosiswerte erhalten werden konnten [54, 55].

In Tabelle 2.5 sind die nuklearmedizinischen Untersuchungen mit den entsprechenden Radiopharmaka zu sehen, die in dieser Arbeit genauer untersucht werden sollen. Die Herzuntersuchung RNV ist die Abkürzung für Radionuklid-Ventrikulographie und beschreibt eine Herzbinnenraumszintigrafie mit radioaktiv markierten Erythrozyten. Heutzutage ist diese Untersuchung eher selten, da sie von Echokardiografie oder Lävokardiografie verdrängt wurde [75]. Für eine retrospektive Analyse bleibt diese Untersuchung jedoch bedeutsam.

Die bei den Untersuchungen im Herzen angereicherte Aktivität (in MBq) und die daraus anfallende Herzdosis (in mSv) lässt sich in Abhängigkeit der verabreichten Aktivität beziehungsweise dem durchschnittlichen Uptake mit Hilfe der tabellarischen Umrechnungsfaktoren (in mSv/MBq) aus den 'Annals of the ICRP Publication' 53 und 80 (eine Erweiterung zu 53) berechnen [76, 77]. Die Dosiswerte wurden dabei für die eines Erwachsenen verwendet, da man annehmen kann, dass die Untersuchungen erst im Erwachsenenalter stattfanden (ausgeschlossen Nierenuntersuchungen, pädiatrische Untersuchungen sind aber nicht Teil dieser Arbeit) und das Erinnerungsvermögen der später Befragten einen gewissen Altersbereich im Jugendalter nicht unterschreiten wird. Somit stand ein relativ einfaches Dosimetriekonzept für nuklearmedizinische Untersuchungen zur Verfügung. Für eine retrospektive Betrachtung wurde es an Hand historisch bedingter Änderungen der verschriebenen Aktivität beziehungsweise des verabreichten Nuklids modifiziert.

Organ	Untersuchung	Nuklid
Schilddrüse	Szintigramm Radiojodtherapie	Tc-99mPertechnetat I-131 Iodid
Skelett	Szintigramm	Tc-99m MDP,-DPD,-HDP
Herz	Myokardszintigramm Myokardszintigramm RNV	Tc-99m Sestamibi Tl-201 Chlorid Tc-99m Erythrozyten
Nieren	Szintigramm Szintigramm	Tc-99m DTPA Tc99m MAG3
Lunge	Perfusionszintigramm Ventilationszintigramm	Tc-99m DTPA Tc-99m MAG3
PET	Glukose-Uptake	F-18 FDG
Galle	Leber-/Gallenszintigramm	Tc-99m Bridatec

**Tabelle 2.5.:** Übersicht über die hier diskutierten nuklearmedizinischen Untersuchungen zusammen mit der Untersuchungsmethode und dem jeweils verabreichten Nuklid.

### 2.3.3. Kumulative Dosis

Jedes der drei beschriebenen Diagnostikverfahren ergibt für die individuelle Dosisberechnung, unter Berücksichtigung zeitlicher Veränderungen und multipliziert mit der Häufigkeit pro Zeitintervall, eine gesamte, kumulative Organdosis  $H_{kum,U}$  für das Herz für die jeweilige Untersuchung U:

$$H_{kum,U} = \sum_t n_t D_t(Herz) \quad (2.18)$$

Die Variable t steht dabei für die zeitliche Abhängigkeit der Herzdosis  $D(Herz)$  und n entspricht der Anzahl der Untersuchungen in der jeweiligen Zeit. Die absolute Unsicherheit bei der Berechnung der kumulativen Herzdosis für die jeweilige Untersuchung errechnet sich, gemäß Größtfehlerabschätzung, aus den relativen Fehlern bei der Bestimmung der einzelnen Organdosis zu:

$$\Delta H_{kum,U} = \sum_t n_t \Delta D_t(Herz) = \sum_t \frac{\Delta D_t(Herz)}{D_t(Herz)} \cdot n_t D_t(Herz) \quad (2.19)$$

Das Resultat einer Gesamtorgandosis für das Herz, die kumulative Herzdosis  $H_{KUM}$ , ergibt sich letztendlich durch Aufsummierung der einzelnen Dosisbeiträge  $H_{kum,i}$ , die sich aus der Untersuchungsart (Variable i) und (indirekt) dem Zeitpunkt der Untersuchung zusammensetzen.

$$H_{KUM} = \sum_i H_{kum,i} \quad (2.20)$$

Analog zur kumulativen Herzdosis für die einzelnen Untersuchungen berechnet sich der absolute Gesamtfehler aus der Summe der Einzelfehler:

$$\Delta H_{KUM} = \sum_i \Delta H_{kum,i} = \sum_i \frac{\Delta H_{kum,i}}{H_{kum,i}} * H_{kum,i} \quad (2.21)$$



### 2.3.4. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie nimmt auf Grund der hohen lokalen Herddosen vor allem im Tumorgebiet eine sehr spezielle Rolle ein und ist an sich mit den diagnostischen Dosiswerten nicht zu vergleichen. Es ist daher unumgänglich, dass die hier ermittelten Dosiswerte in der Auswertung getrennt von den diagnostischen Werten diskutiert werden müssen und in Bezug auf strahleninduzierte KHK im Niedrigdosisbereich nicht verwendet werden.

Das dieser Punkt trotzdem in dieser Arbeit behandelt wird, basiert auf der Tatsache, dass es bis heute, trotz des bereits umfangreichen Wissens strahlenbedingter kardiovaskulärer Schädigungen, keine einheitlichen, verbindlichen Vorgaben gibt, die das Herz als Risikoorgan zumindest bei thorakalen Strahlentherapien definieren [78]. Teilweise wird nach wie vor noch eine Toleranzdosis von 40 Gy für das Herz bei Strahlentherapien festgelegt [79]. Demzufolge gibt es auch keine generellen, dosimetrischen Werteangaben für eine Abschätzung der Herzdosis bei bestimmten Bestrahlungsplanungen aus Erfahrungswerten. Generell bereitet es keine Schwierigkeit die Herzdosis bei einer aktuellen Strahlentherapie zu berechnen. Die Planungssysteme können heutzutage für jeden eingezeichneten dreidimensionalen Gewebebereich in Tumornähe Dosiswerte unter Berücksichtigung der Dichteverhältnisse berechnen. Eine umfassende (retrospektive) Dosimetrie wie in den oberen Kapiteln ist hier aber nicht möglich, da mehrere Faktoren, die eine wichtige Rolle spielen, nicht pauschal behandelt werden können:

- Zeitpunkt der Strahlentherapie

Die Bestrahlungsmethoden haben sich im Laufe der Jahre auf Grund des technischen Fortschritts wesentlich verbessert. Früher war eine Planung an Hand von konventionellen zweidimensionalen Röntgenaufnahmen und Tiefendosistabellen bei weitem nicht so genau, wie es heute mit den computergestützten Systemen möglich ist. Das bessere strahlenbiologische Verständnis hat zu einer deutlich gezielteren therapeutischen Dosierung und einer Modifikation der Feldgrößen und der Einstrahlwinkel geführt.

- Tumorlokalisation

Für eine möglichst genaue Rekonstruktion der Dosis ist die Kenntnis der Indikation, der Lokalisation des Bestrahlungsfeldes im Körper beziehungsweise der daraus resultierende Abstand zum Herzen erforderlich. Beispielsweise ergeben sich für einen linksseitigen Brustkrebs wesentlich höhere Organdosiswerte für das Herz als für einen rechtsseitigen. Die Kenntnis über die Ausbreitung des Tumors auf anderen Körperteile, beispielsweise durch Metastasen, was zusätzliche Bestrahlungsfelder impliziert, muss berücksichtigt werden.

- Verschriebene Dosis

Die Dosisverteilung hängt sehr von der verschriebenen Herddosis ab, wobei nicht nur zeitliche Variationen eine Rolle spielen, sondern -in vielleicht geringerer Weise- Unterschiede zwischen den Wünschen und Erfahrungen der Strahlentherapeuten und den Planungsmethoden verschiedener Praxen. Zudem ist auch praxisabhängig die verwendete Strahlenart (Photonen, Elektronen, Kobalt (C60), schwere Ionen) für den Tiefendosisverlauf mit einzubeziehen.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren ist die Betrachtung der individuellen Bestrahlungsplanung der einzige Weg für eine sinnvolle retrospektive Dosimetrie, daher werden die Ergebnisse aus der Fall-Kontroll-Studie bezüglich der erfolgten Strahlentherapien der Studienteilnehmer vorgezogen behandelt.

Die Methodik zur Dosimetrie für ehemalige Strahlentherapiepatienten, die Teilnehmer dieser Studie waren, bestand darin, aus Patientenakten, Bestrahlungsplänen und Arztbriefen die Parameter für eine Nachplanung zu recherchieren. Wurden Bestrahlungen im Klinikum Augsburg gemacht, so wurde aus dem Archiv der jeweilige Bestrahlungsplan angefordert. Waren die Bestrahlungen außerhalb, so wurde, falls möglich, das entsprechende Institut kontaktiert und nach den Plänen gefragt. Da per Gesetz eine Aufbewahrungsfrist von 30 Jahren vorgeschrieben ist (§ 85 StrlSchV), für die jeweiligen Patienten eine Einverständniserklärung zur Einsicht in die Patientenakten vorlag und zudem ein Zugang zu den Haus-eigenen elektronischen Patientenverwaltungssystemen (KA-Desk und ORBIS) bestand, stand eine Mindestanforderung an Parameterangaben für eine Nachplanung in jedem Fall zur Verfügung. Diese Nachplanung erfolgte mit dem in der Medizinphysik des Klinikum Augsburg vorhandenen 3D-Planungssystem 'Pinnacle', das nach dem heutigen Stand der Technik und basierend auf CT-Bildern eine sehr genaue Berechnung der Dosimetrieverteilung im Gewebe des Patienten zulässt. Lagen CT-Datensätze der jeweiligen Patienten nicht vor, so erfolgte eine Dosisabschätzung an Hand eines Phantom-CT-Datensatzes.

Ausgegeben werden durch das Planungsprogramm die bei der Bestrahlung entstehende Dosis bezogen auf das jeweilige Organ unter Angabe einer mittleren Dosis, der minimalen Dosis und die dazugehörige Standardabweichung. Da der Strahlungswichtungsfaktor von Photonen und Elektronen  $\omega_R = 1$  ist, entsprechen die Dosisangaben in der Einheit Gray [Gy] im Rahmen der Bestrahlungen, den Organ- oder Gewebedosen in Sievert [Sv]. Die Dosimetrie bezieht sich ausschließlich auf den Bereich der Teletherapie mit ionisierender Strahlung durch Photonen und Elektronen, da sowohl Schwerionentherapie als auch Brachytherapie innerhalb der Studiengruppen nicht vorgekommen ist (die Radiojodtherapie als nuklearmedizinische Intervention wird gesondert betrachtet). Es werden auch keine in der Strahlentherapie üblichen fraktionierten Einzeldosen betrachtet, da die Gesamtdosis für das Herz, die sich im Zuge der vollständigen Bestrahlung ergibt, von Interesse ist.

Im Folgenden werden die in der Studienpopulation vorkommenden Tumorarten kurz besprochen.

- Mammakarzinom

Laut dem deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Robert Koch Institut (RKI) steht Brustkrebs an erster Stelle der fünf häufigsten Krebstodesursachen beziehungsweise der häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland für Frauen [89, 90]. Assoziationen zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Strahlentherapien auf Grund von Brustkrebs konnten in mehreren Studien bereits nachgewiesen werden, wobei gerade in der Veröffentlichung von Darby et al. statistische Berechnungen durch die Vergleiche von links- zu rechtsseitiger Bestrahlung gemacht wurden [17]. Bestrahlt wird standardisiert durch tangentielle Gegenfelder an der betroffenen Brust, was heutzutage wesentlich genauer planbar ist und mit einer besseren Schonung der Lunge und des Herzens einhergeht. Früher würde zudem wesentlich öfter ein sogenannter Boost (Stehfeld) zur zusätzlichen Bestrahlung des Mediastinums verwendet, wodurch die Exposition des dahinterliegenden Herzteils im Bereich der Therapiedosis liegen konnte.

- Morbus Hodgkin

Bei dem Hodgkin-Lymphom handelt es sich um einen malignen Tumor im Lymphsystem, der sich vor allem zervikal, axillär, im Mediastinum und im Abdomen-Leistenbereich durch Lymphknotenschwellungen manifestiert. Da gerade bei früheren Bestrahlungsmethoden große mediastinale Felder bestrahlt wurden konnten hierbei (deterministische) kardiovaskuläre Strahlenschäden auftreten. Es wurde bereits in Studien gezeigt, dass sich diese großflächigen Bestrahlungen sowohl negativ auf die Pumpfunktion auswirken, als auch Veränderungen der Herzklappen bewirken können [19, 20]. Heutzutage sind die Felder wesentlich kleiner, weshalb mit einer starken Reduktion der Herzdosis zu rechnen ist.

- Leukämie

Leukämie zählt zu den hämatologischen Neoplasien. Es wird zwischen akuter und chronischer Leukämie unterschieden, wobei die erste Form die unmittelbar lebensbedrohliche ist, die eine schnellstmögliche Behandlung erfordert. Zu dieser akuten Form zählt unter anderem auch die sogenannte akute lymphatische Leukämie (ALL), eigentlich eine eher seltene Form im Erwachsenenalter, woran aber zwei Studienteilnehmer erkrankt sind. Standardisierte Bestrahlungsverfahren sind hierfür Ganzkörperbestrahlungen (TBI, 'total body irradiation') im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation und prophylaktischen Ganzhirnbestrahlungen [91].

- Kopf-Hals-Karzinom

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich sind meist maligne Tumore und umfassen mehrere Tumorarten im HNO-Bereich. Darunter zählt auch das Mundbodenkarzinom, an dem ein Studienteilnehmer erkrankt war. Das standardisierte Bestrahlungsverfahren für Mundbodenkarzinome ist die Verwendung lateraler Gegenfelder im Kiefer- Halsbereich, wobei sich bis auf eine Verkleinerung der Feldgröße im Vergleich zu früheren Methoden nichts Wesentliches geändert hat.

- Radiojodtherapie

Die Radiojodtherapie wurde im Rahmen nuklearmedizinischer Diagnostikverfahren bereits vorgestellt, wird in dieser Arbeit aber zu den Strahlentherapien gezählt. Verwendet wird das radioaktive Jod-Isotop I-131, ein  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von etwa acht Tagen. Die applizierte Aktivität richtet sich nach Indikation (Zieldosis), Uptake (Aufnahme), Schilddrüsengröße und biologischer Halbwertszeit [92, 93]. Vor der eigentlichen Therapie werden daher die letzten beiden Faktoren durch einen Radiojodtest ermittelt. Eingesetzt in die sogenannte Marinelli-Formel ergibt sich dann die benötigte Aktivität [94].

Da sich die meisten Bestrahlungsmethoden in Bezug auf Bestrahlungsenergie, Feldgrößen und verschriebenen Therapiedosiswerten (bis auf Radiojodtherapie) über die Zeit verändert haben, werden diese Angaben und die daraus resultierenden Herzdosiswerte im Ergebnisteil genauer erörtert.

## 2.4. Ergebnisse der Dosimetrie

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse aus der Überprüfung des Dosiskonzepts an Hand der als relevant identifizierten Untersuchungen dargestellt. Analog zur Reihenfolge im vorhergehenden Kapitel 2.3 zur Methodik erfolgt die Ergebnisdarstellung der Dosiswerte zu den einzelnen diagnostischen Bereichen. Mit der Darstellung der jeweiligen Konversionsfaktoren und den daraus resultierenden Herzdosiswerten wird die Übertragung auf die retrospektive Anamnese erläutert. Im Anschluss daran werden für jeden Bereich Grenzen und Möglichkeiten für eine Dosimetrie aufgezeigt.

### 2.4.1. Konventionelle Radiologie

Die dosisabhängigen Untersuchungsparameter in der Radiologie sind weitestgehend standardisiert, wie im vorhergehenden Kapitel zu den Methoden bereits erläutert, trotzdem gibt es mehrere, individuell vom Patienten abhängige Parameter die bei einer allgemein gültigen Herzdosisabschätzung berücksichtigt werden müssen und ein schlüssiges Dosimetriekonzept erforderlich machen.

Die Ergebnisse zur Ermittlung der Herzdosis im Bereich der Projektionsradiographie beziehen sich zunächst auf die zur Verfügung gestellten Konversionsfaktoren für das Herz aus den MC-Simulationen mit den mathematischen Phantomen des HMGU, da diese Werte bisher nicht veröffentlicht wurden (in Bezug auf die Arbeit von Drexler et al. [43]). Anschließend werden die daraus ermittelten Herzdosen für die entsprechenden Untersuchungen aus Tabelle 2.2 auf Seite 22 gezeigt. Im letzten Punkt dieses Abschnitts wird die Auswahl der Untersuchungen diskutiert und es erfolgt ein Ausblick auf Herzdosisberechnungen mit den neuen Voxelphantomen [45, 46, 47].

#### 2.4.1.1. Konversionsfaktoren

In Tabelle 2.6 sind die zur Verfügung gestellten Konversionsfaktoren für das Herz für die jeweiligen Untersuchungen und getrennt nach Geschlecht (M für männlich und W für weiblich) eingetragen. Die Parameter wie Röhrenspannung und FFA stimmten bis auf die bei den Werten für Thorax a.p. für BHT überein und konnten direkt aus den Archivdaten übernommen werden. Da es bei den Konversionsfaktoren für Röntgenaufnahmen eines Thorax in a.p.-Richtung keine Werte bei einer Röhrenspannung von 102 kV gab, wurden diese Werte graphisch aus der Geradengleichung der bekannten Werte interpoliert (vergleiche Graph 2.12). Es wurde bewusst eine Gerade gewählt, da sie im Bereich um 102 kV etwas unterhalb der tatsächlichen Kurve liegt.

Man kann in dem Graphen 2.13 sehen, dass der FFA-Wert in geringer Weise proportionalen Einfluss auf die Konversionsfaktoren hat: je größer der Abstand zwischen Fokus und Film, desto größer sind die Werte der Konversionsfaktoren.

Die Ergebnisse der Thorax a.p.-Messung gelten für einen FFA von 115 cm, der bei der BHT-Einstellung 10 cm kleiner ist (vergleiche hierfür Tabelle 2.6 und Tabellenwerk [43]). Somit ist ein kleinerer Wert für die Konversionsfaktoren bei Thorax a.p. BHT bei geringerem FFA durchaus gerechtfertigt.

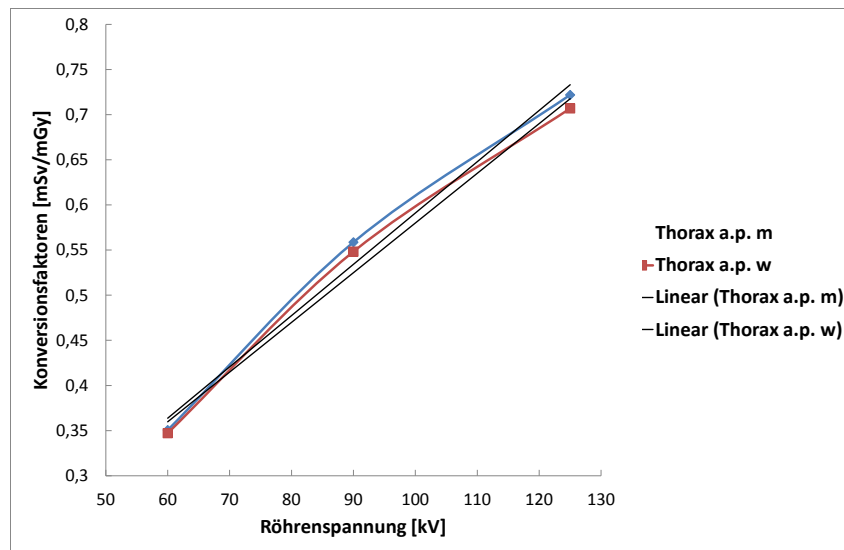
Ein wichtiges Ergebnis für die Vergleichbarkeit von Lungendosis und Herzdosis konnte an dieser Stelle erstmals erzielt werden: der Vergleich der Konversionsfaktoren für das Herz zu den entsprechenden Konversionsfaktoren für die Lunge ergab bei den lat.-Einstellungen eine Überschätzung um 40 %, bei der p.a.-Einstellung sogar um 60 % der Lungendosis. Für die a.p.-Einstellungen würde die Herzdosis um 20 % bzw. 40 % für Männer beziehungsweise Frauen unterschätzt werden und bei der BWS Einstellung lag der Wert für das Herz um 840 % bzw. 700 % höher als für die Lungendosis (vergleiche Tabelle 2.7). Auf Grund der anatomischen Lage von Herz und Lunge im Körper, sowie verschiedenen Größen- und Dichtenverhältnissen sind diese Werte durchaus nicht überraschend und sollten bei Abschätzungen der Herzdosis über die Lungendosis berücksichtigt werden.

Untersuchung -Region	Röhrenspannung kV	FFA cm	$c_{HerzM}$ mSv/mGy	$c_{HerzW}$ mSv/mGy
Thorax p.a.	125	180	0,27	0,30
Thorax lat.	125	180	0,19	0,21
Thorax a.p. BHT	102	105	0,60	0,59
Thorax a.p. RT	125	115	0,72	0,71
BWS a.p.	73	115	0,34	0,35

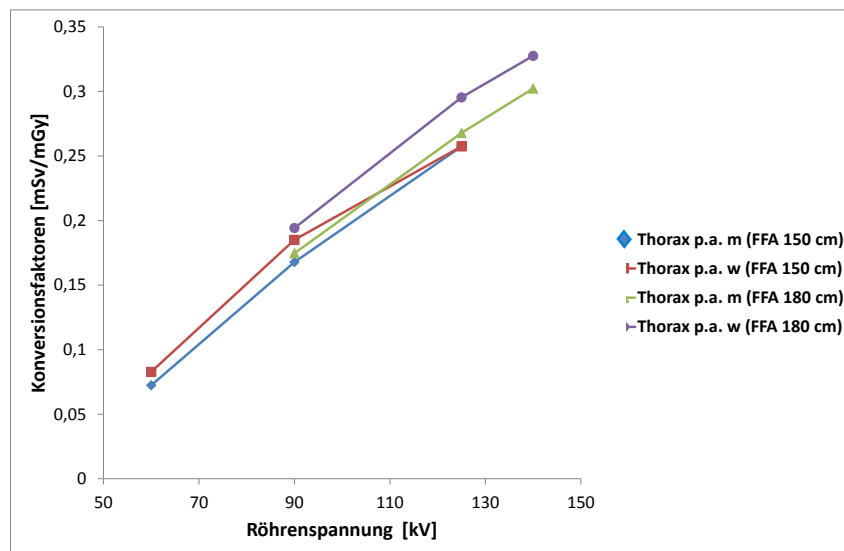
**Tabelle 2.6.:** Die von Zankl et al. berechneten, aber nicht veröffentlichten Konversionsfaktoren  $c$  für das Herz getrennt nach Geschlecht und zugeordnet zu den jeweiligen Untersuchungen (p.a. = posterior-anterior, lat = lateral, a.p. = anterior-posterior, BHT = Behelfstechnik, RT = Rastertisch).

Untersuchung -Region	$c_{LungeM}$ mSv/mGy	$c_{LungeW}$ mSv/mGy	$c_{HerzM} / c_{LungeM}$	$c_{HerzW} / c_{LungeW}$
Thorax p.a.	0,68	0,72	0,39	0,41
Thorax lat.	0,32	0,33	0,60	0,63
Thorax a.p. BHT	0,49	0,41	1,22	1,44
Thorax a.p. RT	0,58	0,49	1,24	1,44
BWS a.p.	0,04	0,05	8,39	7,01

**Tabelle 2.7.:** Geschlechtsspezifische Konversionsfaktoren  $c$  für die Lunge aus [43], beziehungsweise graphisch ermittelt für Thorax a.p. BHT. Die letzten beiden Spalten geben die Umrechnungsfaktoren zu den Konversionsfaktoren für das Herz an (p.a. = posterior-anterior, lat = lateral, a.p. = anterior-posterior, BHT = Behelfstechnik, RT = Rastertisch).



**Abbildung 2.12.:** Herz-Konversionsfaktoren aus den Monte Carlo (MC)-Simulationen der mathematischen Phantome Adam und Eva für Thorax anterior-posterior (a.p.)-Aufnahmen nach Geschlecht getrennt (rot weiblich, blau männlich), in Abhängigkeit der Röhrenspannung zwischen 60 kV und 125 kV und einem Film-Fokus-Abstand (FFA) = 115 cm.



**Abbildung 2.13.:** Herz-Konversionsfaktoren aus den Monte Carlo (MC)-Simulationen der mathematischen Phantome Adam und Eva für Thorax posterior-anterior (p.a.)-Aufnahmen getrennt nach Geschlecht, in Abhängigkeit der Röhrenspannung von 60 kV bis 125 kV und bei verschiedenen Abständen von Film zu Fokus (FFA = 150-180 cm). Für größeren Abstand ergeben sich höhere Werte für die Konversionsfaktoren.



### 2.4.1.2. Herzdosis bei konventioneller Radiologie

Für die Berechnung der Herzdosis gemäß Formel 2.4 musste das DFP aus dem Dosisprotokoll, welches bezogen auf die Bildebene ist, auf den Wert bezogen auf die Eintrittsseite des Patienten umgerechnet werden, um daraus mit Formel 2.5 die Einfalldosis  $D(\text{Luft})$  zu erhalten.

Dazu war nach Formel 2.6 auf Seite 24 die Patientendicke  $d$  der entscheidende Einflussfaktor. Aus dem Benchmarking für die lateralen Thoraxaufnahmen bzw. den entsprechenden p.a.-Aufnahmen haben sich für die Abschätzung der Patientendicke bzw. -breite die in Tabelle 2.8 angegebenen Werte ergeben.

Patienten- dicke $d$	gesamt cm	m cm	w cm	Patienten- breite $b$	gesamt cm	m cm	w cm
Mittelwert	28,4	29,9	27,0	Mittelwert	35,0	37,4	33,1
Median	28,0	30,0	27	Median	35,0	37,0	32,5
STD	3,4	3,2	3,0	STD	3,3	2,2	2,8
Anzahl	60	29	31	Anzahl	33	15	18
$\Delta$	0,5	0,6	0,6	$\Delta$	0,6	0,6	0,7

**Tabelle 2.8.:** Ergebnisse der aus dem Benchmarking gewonnenen Abschätzung zur mittleren Patientendicke und -breite. Mit angegeben wird der vom Mittelwert kaum abweichende Median, was einer annähernd symmetrischen Verteilung entspricht. Die Standardabweichung des Mittelwerts ( $\Delta$ ) gibt den Vertrauensbereich an, die empirische Standardabweichung (STD) gibt die Schwankung der Messwerte um den Mittelwert an. Die etwas hoch erscheinenden Werte beziehen einen geringen Abstand von Patient zu Bildempfänger mit ein, der den Fokus-Haut-Abstand (FHA) etwas verringert.

Da aus den individuellen Werten aus den Röntgendaten bei Thorax p.a.-und lat.-Aufnahmen direkt die Herzdosis berechnet werden konnte, wurden diese Abschätzungen aus Mittelwerten der Patientendicken und -breiten erst bei den Berechnungen für die restlichen Röntgeneinstellungen benötigt. Generell gilt für die Berechnungsmethode für alle Untersuchungseinstellungen, dass für jeden Patienten individuell die Herzdosis ermittelt wurde und anschließend erst der Mittelwert für die Abschätzung einer allgemein gültigen Herzdosis gebildet wurde. Für die Fehlerabschätzung der individuellen Herzdosis gemäß Formel 2.8 wurde für die Konversionsfaktoren eine relative Unsicherheit von 0,5% angenommen. Dieser Wert bezieht sich auf MC-Simulationen und resultiert aus der Absorptionswahrscheinlichkeit in den jeweiligen Organen. Da sich das Herz immer direkt im Strahlengang befand, ist dieser Fehlerwert so klein anzusehen [43].

Bezieht man zusätzlich eine Messungenauigkeit von  $\pm 1$  cm für die Patientendicke und -breite ein, die sich dadurch begründen lässt, dass die genaue Position des Patienten im Strahlenfeld einer geringen Schwankungsbreite unterliegt, so ergibt sich sowohl für Thorax a.p. und lat. eine relative Unsicherheit von:

$$\frac{\Delta D(Heart)}{D(Heart)} \leq 1,6\% \quad (2.22)$$

Addieren sich diese beiden Aufnahmen zu einer Gesamtuntersuchung 'Thorax in zwei Ebenen', so addieren sich auch die relativen Standardabweichungen. Die relative Unsicherheit ist für Thorax a.p. BHT und RT beziehungsweise BWS a.p. durch die Verwendung einer mittleren Patientendicke etwas höher:

$$\frac{\Delta D(Heart)_{BHT}}{D(Heart)_{BHT}} \leq 8,7\% \quad (2.23)$$

$$\frac{\Delta D(Heart)_{RT}}{D(Heart)_{RT}} \leq 9,3\% \quad (2.24)$$

$$\frac{\Delta D(Heart)_{BWS}}{D(Heart)_{BWS}} \leq 8,2\% \quad (2.25)$$

Für Frauen sind diese Werte um etwa 0,5 % geringer. Diese Ergebnisse aus der Fehlerbetrachtung sind realistisch und stellen die Grundlage für eine allgemein gültige Dosisabschätzung aus den Herzdosisberechnungen dar.

Wie in Tabelle 2.10 zu sehen ist, ist eine Standard Thorax-Aufnahme in p.a.-Orientierung wesentlich dosisreduzierter in Bezug auf die Herzdosis als in a.p.-Orientierung. Bei einer Thorax-Aufnahme in zwei Ebenen addiert sich der laterale zum Thorax p.a.-Herzdosiswert und ist dann nur geringfügig kleiner als die a.p.-Werte für BHT-Aufnahmen. Der verhältnismäßig hohe Dosiswert für die BWS-Aufnahmen fällt hier ins Auge, da er den Dosiswert einer p.a.-Aufnahme um das etwa 26-Fache übersteigt. Die Dosis bei der a.p.- Aufnahme BHT ist ebenfalls etwa doppelt so hoch wie die bei einer a.p.-Aufnahme RT. Der Grund für diese hohe Organdosis liegt an der geringeren Röhrenspannung, der einer weicheren Strahlung und einem größeren Absorptionsanteil entspricht. Im Rahmen der Fehlerabschätzung wurden die jeweiligen Toleranzbereiche, innerhalb derer die Herzdosis schwankt, durch die Mittelwerte und die Größtfehlerberechnung aus den Einzelmessungen definiert.

Für die empirische Standardabweichung ergeben sich Werte zwischen 40 % und 60 %, was auf Grund der individuellen und dosisreduzierenden Einblendungsgeometrien bezüglich der Feldgröße und der unterschiedlichen Patientendicken zu erwarten war. Je größer der Patientenstammdurchmesser ist, desto mehr Strahlung kann vom Gewebe absorbiert werden und desto größer ist die notwendige Dosis für die Ausschaltautomatik am Bildempfänger, um eine entsprechende Auflösung beziehungsweise Filmschwärzung zu erhalten.

Herzdosis D(Herz)						
Aufnahme	Thorax p.a.			Thorax lat.		
	gesamt $\mu\text{Sv}$	m $\mu\text{Sv}$	w $\mu\text{Sv}$	gesamt $\mu\text{Sv}$	m $\mu\text{Sv}$	w $\mu\text{Sv}$
Mittelwert	25,7	27,5	24,0	120,0	131,1	110,2
Median	23,7	24,6	21,5	93,1	127,6	86,5
STD	11,3	10,2	12,2	72,0	78,7	66,4
Anzahl	60	29	31	33	15	18
$\Delta$	0,4	0,4	0,3	1,8	2,0	1,6
Aufnahme	Thorax a.p. RT			Thorax a.p. BHT		
	gesamt $\mu\text{Sv}$	m $\mu\text{Sv}$	w $\mu\text{Sv}$	gesamt $\mu\text{Sv}$	m $\mu\text{Sv}$	w $\mu\text{Sv}$
Mittelwert	115,8	109,2	122,4	194,7	203,5	182,2
Median	99,1	98,2	133,5	172,5	190,2	168,7
STD	45,4	53,8	40,3	74,1	75,8	72,4
Anzahl	10	5	5	36	21	15
$\Delta$	8,8	10,0	7,7	15,9	17,4	13,8

Herzdosis D(Herz)			
Aufnahme	BWS a.p.		
	gesamt $\mu\text{Sv}$	m $\mu\text{Sv}$	w $\mu\text{Sv}$
Mittelwert	683,3	781,5	573,6
Median	573,9	652,4	498,0
STD	397,7	399,5	377,1
Anzahl	40	20	20
$\Delta$	53,2	60,9	44,6

**Tabelle 2.10.:** Ergebnisse Herzdosiswerte für die entsprechenden Untersuchungen: annähernd gleiche Werte für Mittelwert und Median deuten auf eine symmetrische Verteilung hin. Die Größtfehlerberechnung  $\Delta$  wird als Maß für die Toleranzbereiche um den Mittelwert mit angegeben. Die angegebene Genauigkeit dient hierbei der Veranschaulichung und Vergleichbarkeit der einzelnen Messwerte, die tatsächliche Messgenauigkeit liegt im zweistelligen  $\mu\text{Sv}$ -Bereich (p.a. = posterior-anterior, lat = lateral, a.p. = anterior-posterior, BHT = Behelfstechnik, RT = Rastertisch, STD = Standardabweichung).

Für eine retrospektive Dosisentwicklung innerhalb der letzten Jahre war, wie bereits erwähnt, eine Approximation über die Änderung der DRW aus der Veröffentlichung im Jahr 2003 zu der von 2010 erforderlich. Die DRW haben die Einheit des DFP ( $\text{cGycm}^2$ ), was aber wiederum in proportionaler Beziehung zur Herzdosis steht. In Tabelle 2.11 sind die alten und neuen DRW der in dieser Arbeit untersuchten Projektionen zusammen mit der verhältnismäßigen Veränderung entsprechend dem Quotienten aus beiden Werten angegeben. Für Thorax a.p. sind keine DRW angegeben, es wird hier aber angenommen, dass sie sich gleichermaßen wie die p.a.-Projektionen entwickelt haben.

Projektion	DRW (2003) DFP $\text{cGycm}^2$	DRW (2010) DFP $\text{cGycm}^2$	Quotient
Thorax p.a.	20	16	1,25
Thorax lat.	100	55	1,82
BWS a.p.	220	130	1,69

**Tabelle 2.11.:** Vergleich der vom BfS im Jahr 2003 herausgegebenen diagnostischen Referenzwerte (DRW) zu den aktuellen aus dem Jahr 2010 in der Einheit des Dosisflächenprodukts (DFP, Werte aus [54, 55]). Dank der proportionalen Beziehung von DFP und Herzdosis kann die Änderung der DRW ausgedrückt durch die Quotientenbildung zu der Entwicklung der Herzdosis bei den entsprechenden Projektionen approximiert werden (p.a. = posterior-anterior, lat = lateral, a.p. = anterior-posterior).

Als Gesamtergebnis und als Werkzeug für die retrospektive Dosimetrie der Strahlenanamnese im epidemiologischen Teil der Studie ergab sich aus den Mittelwerten der Herzdosen und mit den Multiplikationsfaktoren (vergleiche Tabelle 2.3 auf 26 beziehungsweise [53]) Tabelle 2.12. Die Multiplikationsfaktoren werden auf die durch die DRW modifizierten Werte des Zeitintervalls von 1986 bis 2005 angewendet. Hier wird verdeutlicht, wie hoch die Organdosiswerte für das Herz in der Vergangenheit tatsächlich abzuschätzen sind. Es werden Werte erreicht, die deutlich über dem Bereich der natürlichen Strahlenexpositionen liegen und die für die Bewertung eines Gesamtrisikos zu berücksichtigen sind. Für Thoraxaufnahmen während eines Krankenhausaufenthaltes ist 'Thorax gesamt (ges)' (siehe Tabelle 2.12) eine realistische Abschätzung, da dieser Wert aus dem Verhältnis von Thorax a.p. mit RT oder BHT beziehungsweise Thorax  $\perp$ -Aufnahmen gebildet wurde. In Arztpraxen, beziehungsweise bei den früher verpflichtenden Reihenuntersuchungen zum TBC-Screening wird angenommen, dass ausschließlich Thorax  $\perp$ -Aufnahmen gemacht werden.

<b>Zeit- raum</b>		<b>BWS a.p.</b>		<b>Thorax p.a.</b>		<b>Thorax <math>\perp</math></b>		<b>Thorax ges.</b>	
von	bis	mSv		mSv		mSv		mSv	
		m	w	m	w	m	w	m	w
1945	1955	42,18	30,83	1,20	0,80	8,77	7,21	7,06	6,40
1956	1965	21,09	15,41	0,60	0,40	4,39	3,60	3,53	3,20
1966	1975	10,55	7,71	0,30	0,20	2,19	1,80	1,76	1,60
1976	1985	2,64	1,93	0,08	0,05	0,55	0,45	0,44	0,40
1986	2005	1,32	0,96	0,04	0,03	0,27	0,23	0,22	0,20
2006	Heute	0,78	0,57	0,03	0,02	0,16	0,13	0,16	0,14

**Tabelle 2.12.:** Zuordnung der Dosiswerte innerhalb der vergangenen Jahrzehnte bis zurück ins Jahr 1945 gemäß den Multiplikationsfaktoren von v. Boetticher (aus [53]) und gemäß der Entwicklung der diagnostischen Referenzwerte (DRW) innerhalb der letzten Jahre. Die Multiplikationsfaktoren werden dabei auf die Dosiswerte nach der Modifizierung durch die DRW angewendet (Zeitintervall 1986-2005). Die Dosiswerte für Thorax gesamt (ges.) wurden aus Thorax in 2 Ebenen ( $\perp$ ), anterior-posterior in Behelfstechnik (a.p. BHT) und mit Rastertisch (a.p. RT) berechnet.

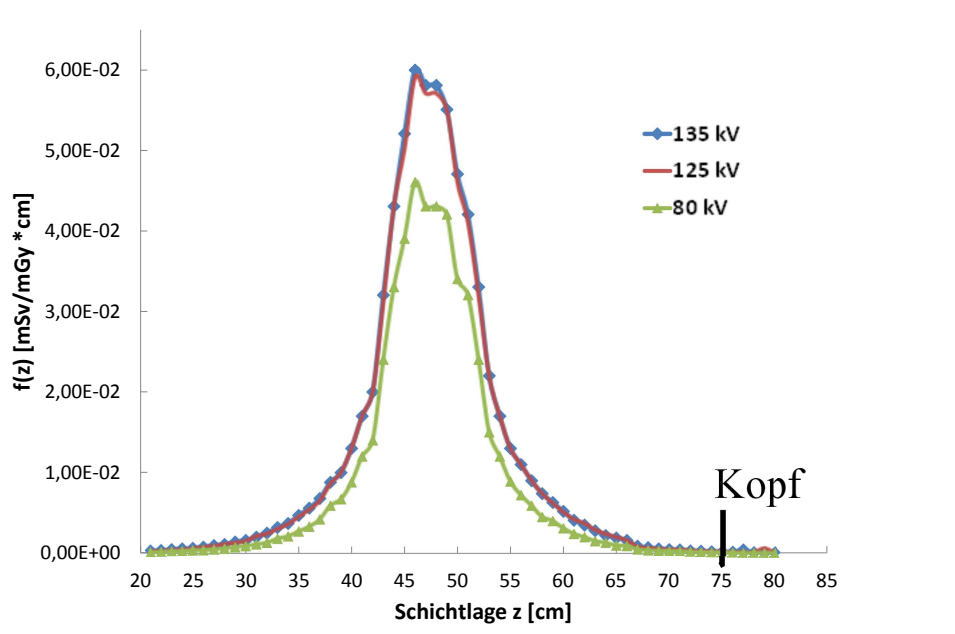
## 2.4.2. Computertomografie

Auch in diesem Abschnitt werden zunächst die bisher nicht veröffentlichten Konversionsfaktoren für das Herz bei CT-Untersuchungen thematisiert. Anschließend erfolgt die Präsentation des Dosiskonzepts und der Vergleich der Ergebnisse zur Herzdosis, die über die Dosismessung und -berechnung ermittelt werden konnte. Letztendlich werden in Kapitel 2.5.2 ab Seite 91 die erhaltenen Ergebnisse diskutiert und es erfolgt ein Ausblick auf eine zukünftige Organdosimetrie mit den Voxel-Phantomen.

### 2.4.2.1. CT-Konversionsfaktoren

Für die mathematischen Modelle Adam und Eva wurden für 80 kV, 125 kV und 135 kV zwischen den Markierungen 81 cm bis 20 cm die Konversionsfaktoren zur Verfügung gestellt. Für das Verständnis und auch für die Eingrenzung der Scanbereiche der verschiedenen Untersuchungen ist eine genaue Orientierung an diesen Modellen wichtig. Wie aus Abbildung 2.14 zu entnehmen ist, ist entsprechend realistischer Gegebenheiten Eva etwas kleiner als Adam. Bei Eva liegt der erste Brustwirbel (BWS 1) zwischen der Markierung 64 cm und 65 cm, bei Adam zwischen 68 cm und 69 cm. Der BWS 1 definiert beispielsweise im Folgenden den Beginn der Thorax-, Thorax-HR- beziehungsweise Thorax-Abdomen-Untersuchung.





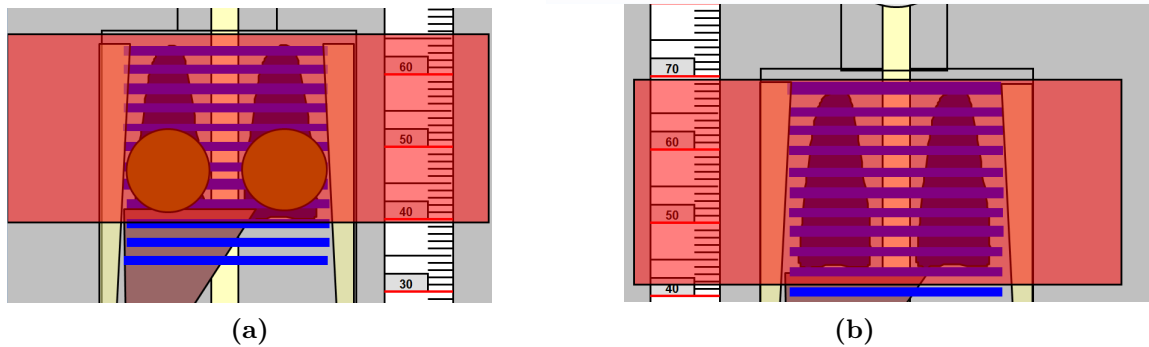
**Abbildung 2.15.:** Grafische Darstellung der Herz-Konversionsfaktoren  $f(z)$  des weiblichen Phantoms pro 1 cm Schichtdicke bei 80, 125 und 135 kV. Auf Höhe des Herzens zeigt sich ein deutliches Maximum, dessen Wert mit der Spannung steigt. Links und rechts davon ist ein steil abfallender Verlauf zu sehen. Zur Orientierung ist die Markierung für den Kopfbeginn ab 75 cm eingezeichnet (Die Markierung 0 cm ist dabei auf Höhe des Oberkörperanfangs gesetzt).

Die wichtigsten weiteren Einstellparameter aus dem Benchmarking für die Kerma Messungen an den CTs sind in Tabelle 2.15 aufgelistet. Die direkt am Dosimeter der Messkammer ausgelesenen Air-Kerma Werte ergeben nach bereits beschriebener Umrechnung den  $CTDI_{Luft}$ -Wert. Die  $CTDI_{Vol}$ -Angaben aus dem Dosisprotokoll und aus CT-Expo, die entsprechend der Gleichung 2.13 auf den  $CTDI_{Luft}$ -Wert umgerechnet werden konnten, stimmten sehr gut mit dem Messwert überein. Damit war eine Überprüfung der Messmethode beziehungsweise der Validierung mit CT-Expo möglich.

Die entsprechenden Herzdosiswerte, die in Tabelle 2.16 zu sehen sind, ergaben sich aus den Mittelwerten der fünf  $CTDI$ -Werte, zusammen mit den entsprechenden Fehlerabschätzungen nach Formel 2.11. Für die Summation der Konversionsfaktoren über den Scanbereich wurde ein Variationskoeffizient von 1 % angenommen (basierend auf statistische Fehler bei den MC-Simulationen), die zweite Fehlerabschätzung ergab sich aus der Standardabweichung der  $CTDI$ -Werte. Die relative Unsicherheit war bei allen Einzelmessungen unter 11 %.

$D_{HerzM}$  ist der Herzdosiswert für das männliche, entsprechend ist  $D_{HerzW}$  der Wert für das weibliche Geschlecht.  $D_{Herz}$  ist der sich daraus ergebende Mittelwert.





**Abbildung 2.16.:** Eingezeichnete Scanbereich für das Thorax-CT bei Eva (links) und Adam (rechts) entsprechend den Ergebnissen aus dem Benchmarking und den Standardangaben in CT-Expo. Die Grafiken entstammen diesem Programm, in dem Dosisberechnungen für das Herz nicht vorgesehen waren, daher ist das Herz auch nicht eingezeichnet, was aber keinen Einfluss auf die Einstellparameter hat [59].

Zusätzlich wurde aus dem CT-Expo Programm bei gleichen Einstellungsparametern die Lungendosis bestimmt. Da dafür nur ein Wert ermittelt werden konnte, kann keine Standardabweichung des Mittelwerts angegeben werden und wurde deswegen aus den beiden geschlechtsspezifischen Dosiswerten gebildet (ist daher nicht als eine tatsächliche Standardabweichung anzusehen). Es ist in Tabelle 2.16 zu sehen, dass die Lungendosis im Allgemeinen etwas höher als die Herzdosis ist.

Außer bei den Werten für Thorax-Abdomen liegt der Wert weit außerhalb des durch die Standardabweichung vorgegebenen Vertrauensbereich (bezogen auf die Einzelmessungen am GE- und Siemens-CT). Des Weiteren ist deutlich ersichtlich, wie stark die Dosen von den CT-Geräten beziehungsweise -Herstellern und den jeweiligen Einstellungsparametern abhängen und sich um mehr als das doppelte unterscheiden können, wie beispielsweise bei der Thorax- (TU)-Untersuchung. Dieses Phänomen ist in der Abbildung 2.17 grafisch verdeutlicht worden.

Wie erwartet variiert die Herzdosis stark je nach Untersuchungsregion bzw. diagnostischer Fragestellung. Die höchste Strahlenexposition für das Herz erfolgt bei den gefahrenen CTs für Thorax- (TU) und Thorax-Abdomen und ist für Abdomen am geringsten, da die Dosis hierbei hauptsächlich durch Streustrahlung verursacht wird.

Hersteller/Fabrikat	$k_{cB}$ ( $k_{cH}$ )	$P_B$ ( $P_H$ )
GE BS	0,8 (0,8)	0,39 (0,64)
Si S64	0,75 (0,9)	0,36 (0,74)

**Tabelle 2.13.:** Gerätespezifische Eckdaten  $k_{cB}$  und Body-Phantomfaktor  $P_B$  für das General Electric Brightspeed (GE BS) und das Siemens Sensation 64 (SI S64) für das Body-Phantom (aus [59]). Zur Vollständigkeit sind in Klammern die Werte  $k_{cH}$  und  $P_H$  für das Head-Phantom angegeben.

Untersuchung	Phantom	Scan von	Scan bis	Scanbreite	$\sum_{z_l}^{z_u} f(Organ, z) \Delta z$ mSv/(mGycm)
		cm	cm	cm	
Thorax	Adam	41	69	28	0,653
	Eva	39	65	26	0,637
Thorax -Abdomen	Adam	20	69	49	0,698
	Eva	20	65	45	0,680
Abdomen	Adam	20	43	23	0,069
	Eva	20	41	21	0,084
Pulmonalis	Adam	48	65	17	0,458
	Eva	46	61	15	0,383

**Tabelle 2.14.:** Zu jeder Untersuchung wurden an den mathematischen Modellen geschlechts-spezifische Markierungen gesetzt, die den Bereich und die Scanlänge definieren. Diese Daten sind das Ergebnis des Benchmarkings und des Abgleichs mit den Standardangaben von CT-Expo. In der letzten Spalte sind die über den Untersuchungsbereich aufsummierten Konversionsfaktoren, getrennt nach Geschlecht und angepasst an die Spannungswerte, dargestellt.

Herst./ Fabr.	Protokoll- name	Spannung kV	TV mm	Pitch	Q mAs
GE BS	Thorax (TU)	120	27,50	1,38	198
Si S64	Thorax (TU)	120	53,76	1,40	95
GE BS	Lunge HR I	120	27,50	1,38	87,5
Si S64	Lunge HR I	120	53,76	1,40	135
GE BS	Thorax-Abd.	120	27,50	1,38	214
Si S64	Thorax-Abd.	120	40,32	1,40	239
GE BS	Abdomen (S)	120	27,50	1,38	228
Si S64	Abdomen (S)	120	53,76	1,40	221
GE BS	Abdomen (A)	120	27,50	1,38	249
Si S64	Abdomen (A)	120	34,56	0,90	238
GE BS	Abdomen (U)	120	27,00	1,38	56
Si S64	Abdomen (U)	120	40,32	1,40	54
GE BS	Pulmonalis	100	13,75	1,38	210
Si S64	Pulmonalis	100	34,56	0,90	142

**Tabelle 2.15.:** Auflistung der Eckparameter mit denen die KERMA frei Luft an den CT- Geräten General Electric Brightspeed (GE BS) und Siemen Sensation 64 (SI S64) gemessen wurde. Als Ergebniss erhielt man die entsprechenden CTDI-Werte, welche zusammen mit diesen Parametern zur Dosismessung des Herzens benötigt wurden. Mit Spannung ist die Röhrenspannung gemeint, Q steht für das Stromzeitprodukt.

Untersuchungs- Name		GE BS		SI S64		Gesamt	
		D(Mittel) mSv	$\Delta$ mSv	D(Mittel) mSv	$\Delta$ mSv	D(Mittel) mSv	$2 \times \Delta$ mSv
Thorax (TU)	$D_{HerzM}$	17,71	0,48	8,83	0,93	13,3	1,4
	$D_{HerzW}$	17,27	0,48	8,61	0,91	12,7	1,4
	$D_{Herz}$	17,49	0,47	8,72	0,92	12,5	1,4
	$D_{Lunge}$	21,35	0,07	10,05	0,07	15,7	0,1
Lunge HR Insp.	$D_{HerzM}$	7,75	0,45	12,57	1,30	10,2	1,8
	$D_{HerzW}$	7,56	0,44	12,26	1,27	9,9	1,7
	$D_{Herz}$	7,65	0,44	12,42	1,28	10,0	1,7
	$D_{Lunge}$	9,35	0,07	14,30	0,00	11,8	0,1
Thorax- Abdomen	$D_{HerzM}$	20,13	0,64	22,15	1,53	21,1	2,2
	$D_{HerzW}$	19,86	0,63	21,75	1,49	20,7	2,1
	$D_{Herz}$	20,00	0,64	21,86	1,51	20,9	2,3
	$D_{Lunge}$	19,66	0,07	25,90	0,14	22,8	0,2
Abdomen (Staging)	$D_{HerzM}$	2,15	0,07	2,16	0,23	2,2	0,3
	$D_{HerzW}$	2,60	0,09	2,62	0,28	2,6	0,4
	$D_{Herz}$	2,37	0,08	2,39	0,25	2,4	0,3
	$D_{Lunge}$	4,70	0,57	6,75	0,78	5,8	1,4
Abdomen (Akut)	$D_{HerzM}$	2,35	0,07	2,33	0,25	2,3	0,3
	$D_{HerzW}$	2,84	0,09	2,83	0,30	2,8	0,4
	$D_{Herz}$	2,59	0,08	2,58	0,27	2,6	0,4
	$D_{Lunge}$	3,35	1,34	5,35	0,78	4,4	2,1
Abdomen (Uro)	$D_{HerzM}$	0,50	0,06	0,50	0,04	0,5	0,1
	$D_{HerzW}$	0,60	0,07	0,60	0,04	0,6	0,1
	$D_{Herz}$	0,55	0,60	0,55	0,04	0,6	0,1
	$D_{Lunge}$	1,15	0,21	1,35	0,21	1,3	0,4
Pulmo- nalis	$D_{HerzM}$	10,04	0,27	5,48	0,49	7,8	0,8
	$D_{HerzW}$	8,40	0,22	4,58	0,41	6,5	0,6
	$D_{Herz}$	9,22	0,25	5,03	0,45	7,1	0,7
	$D_{Lunge}$	16,55	0,49	6,70	0,28	11,6	0,8

**Tabelle 2.16.:** Mittelwerte D(Mittel) und deren Standardabweichungen  $\Delta$  der aus allen CTDI-Angaben berechneten Organdosiswerte für das Herz, getrennt nach Untersuchung (in Klammern stehen die Protokollnamen der Radiologie des Klinikum Augsburg), nach Geschlecht ( $D_{HerzW}$ ,  $D_{HerzM}$ ) beziehungsweise gemittelt über beide Geschlechter und unterteilt nach CT-Gerät General Electric Brightspeed (GE BS) und Siemens Sensation 64 (SI S64). Als Vergleich ist der Lungendosiswert aus CT-Expo gemittelt über das Geschlecht mit angegeben. Die Genauigkeit der Werte für die einzelnen Geräte entspricht der der Konversionsfaktoren und dient der Veranschaulichung beziehungsweise Vergleichbarkeit der Messwerte. Als Toleranzbereich für die gesamten Mittelwerte wurde der zweifache Größtfehler angegeben.

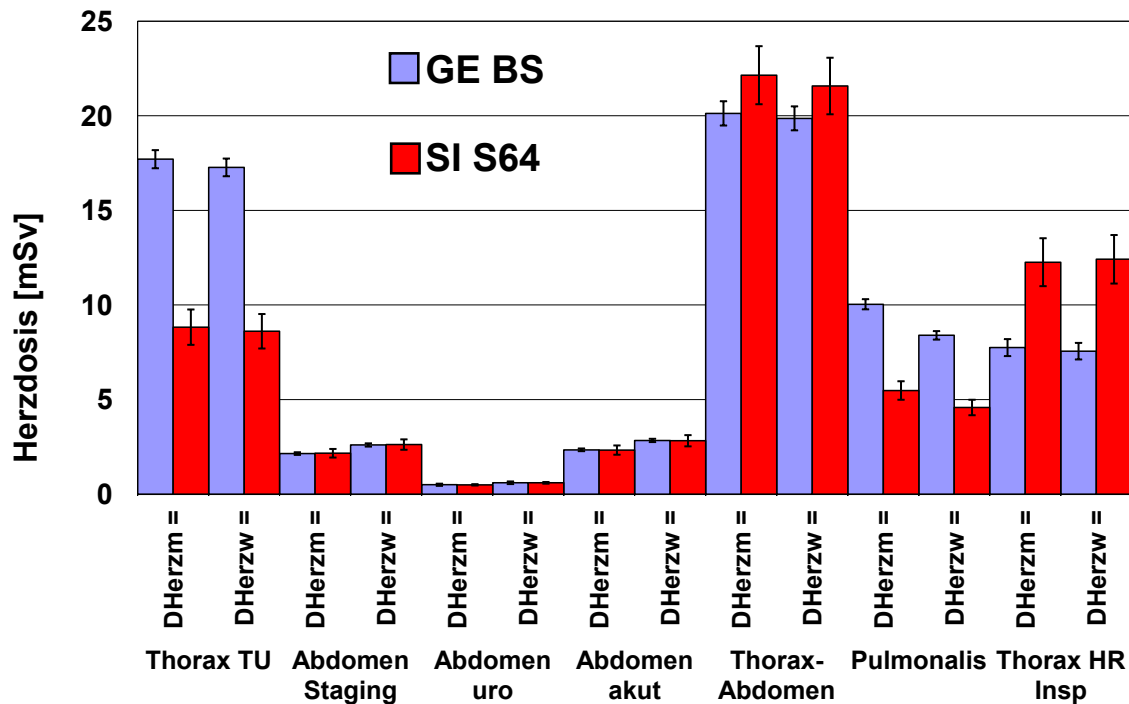


Abbildung 2.17.: Überblick zu den Ergebnissen der aus den Air-Kerma Messungen erhaltenen geräte- und untersuchungsspezifischen Dosiswerte für das Herz, getrennt nach Geschlecht ( $D_{Herzm}$ ,  $D_{Herzw}$ ). Man erkennt, wie stark die Dosiswerte zur gleichen Untersuchung von dem jeweiligen Gerät beziehungsweise den Einstellungsparametern abhängen können. Deutlich ist dies vor allem bei den CT-Untersuchungen Thorax (TU) und Pulmonalis zu sehen, bei denen die Werte des General Electric Brightspeed (GE BS) die für das Siemens Sensation64 SI S64 um fast 100 % übertreffen. Die Herzdosis bei Abdomen-CT ist erwartungsgemäß sehr klein, da hierbei die Exposition allein durch Streustrahlung zu Stande kommt.

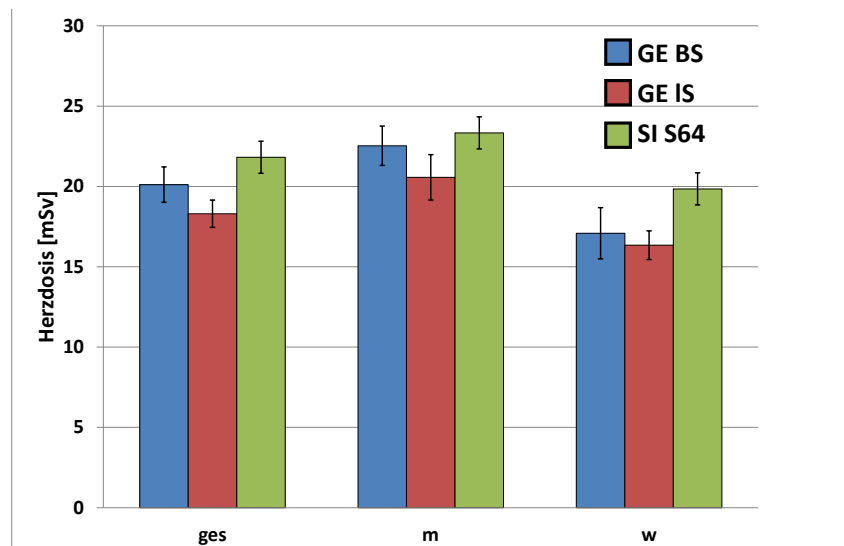
#### 2.4.2.3. Organdosis für das Herz mit CT-Protokollen

Die Berechnung der Herzdosis aus der Luftkerma liefert zwar plausible Werte mit einem kleineren Toleranzbereich, hat aber einen gravierenden Nachteil. Die Einstellungsparameter zur Messung der Luftkerma wurden aus den Mittelwerten der Ergebnisse des Benchmarkings gewonnen, was in der Fehlerabschätzung nicht mit einbezogen werden konnte und daher resultieren sie, neben der Berücksichtigung der Unsicherheit der Konversionsfaktoren, alleine aus Ungenauigkeiten der Messsysteme. Weiterhin konnten ebenso wenig die Dimensionen der Patienten berücksichtigt werden. Wenn man sich dieser Tatsache bewusst ist und die Datenlage keine weitere Validierung zulässt, so ist dies eine brauchbare, wenn auch gleich sehr aufwändige Methode zur Dosisabschätzung.

In dieser Arbeit war eine weitere Validierung mit den individuellen Werten aus dem Benchmarking möglich, was zusätzlich den Vergleich mit einem dritten CT (GE Lightspeed, GE LS) zuließ, welches vor den erwähnten Air-Kerma-Messungen durch das GE BS ausgetauscht wurde. Gemäß Formel 2.14 konnte aus den einzelnen Dosisprotokollen eine individuelle Herzdosis bestimmt werden. Die Unsicherheit beläuft sich hierfür lediglich auf die 1 % der Konversionsfaktoren, da für jeden Patienten die individuellen Parameter verwendet wurden. Mit den dadurch gewonnenen Mittelwerten und deren Standardabweichungen werden die auf Grund von Patientengeometrien abweichende Dosiswerte, verursacht durch die Röhrenstrommodulation und Einstellung des Scanbereichs, besser berücksichtigt. Individuelle Unterschiede in der Scanlänge haben keinen merklichen Einfluss auf die Konversionsfaktoren, so lange das Herz komplett im oder außerhalb des Scanbereichs liegt, was bei den betrachteten Untersuchungen gegeben ist. In den folgenden Tabellen 2.17 bis 2.21 werden die Ergebnisse der Herzdosiswerte gezeigt, die direkt aus den Benchmarking-Daten berechnet werden konnten. Die dazugehörigen Säulendiagramme für Thorax-Abdomen, Thorax (TU), Thorax-HR und Thorax-Pulmonalis veranschaulichen die große Variabilität der Dosiswerte in Abhängigkeit von Geschlecht und Hersteller, wie bereits auch die Messungen über die Air-Kerma gezeigt haben. Hier konnte zudem noch gezeigt werden, dass selbst bei gleichen Herstellern (hier von der Firma GE) die Dosis bei unterschiedlichen Fabrikaten stark variieren kann. Ein wichtiger Aspekt, der für eine CT-Dosimetrie unbedingt berücksichtigt werden muss, gerade wenn wie hier eine universell anwendbare Dosisabschätzung erreicht werden soll.

Herzdosiswerte für Thorax-Abdomen-CT					
Fabrikat		Mittelwert mSv	STD mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
GE BS	ges	20,11	5,72	1,10	27
	m	22,54	4,75	1,23	15
	w	17,08	5,53	1,60	12
GE LS	ges	18,30	6,38	0,85	56
	m	20,57	7,20	1,41	26
	w	16,34	4,89	0,89	30
SI S64	ges	21,82	6,18	1,29	23
	m	23,33	6,34	1,77	13
	w	19,85	5,67	1,79	10

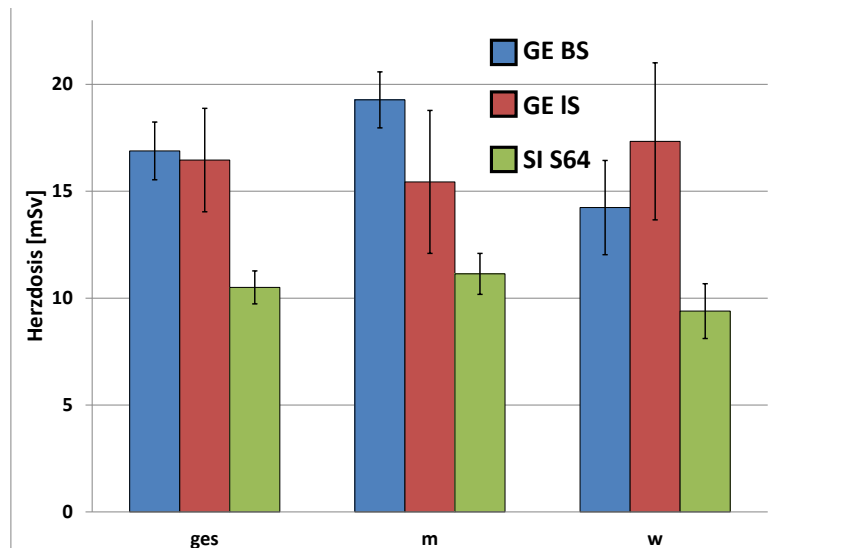
**Tabelle 2.17.:** Herzdosisberechnung mit Mittelwert, Standardabweichung (STD) und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\Delta$ ) für Thorax-Abdomen-CT Untersuchung aus dem Benchmarking der Geräte General Electric Brightspeed (GE BS) und Lightspeed (GE LS) und Siemens Sensation 64 (SI 64).



**Abbildung 2.18.:** Grafische Darstellung der Herzdosis bei Thorax-Abdomen-CT entsprechend der Tabelle (siehe oben).

Herzdosiswerte für Thorax-CT					
Fabrikat		Mittelwert mSv	STD mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
GE BS	ges	16,89	5,89	1,35	19
	m	19,27	4,14	1,31	10
	w	14,24	6,61	2,20	9
GE LS	ges	16,46	8,72	2,42	13
	m	15,44	8,19	3,34	6
	w	17,33	9,72	3,67	7
SI S64	ges	10,50	3,62	0,77	22
	m	11,14	3,59	0,96	14
	w	9,39	3,63	1,28	8

**Tabelle 2.18.:** Herzdosisberechnung mit Mittelwert, Standardabweichung (STD) und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\Delta$ ) für Thorax-CT Untersuchung aus dem Benchmarking der Geräte General Electric Brightspeed (GE BS) und Lightspeed (GE LS) und Siemens Sensation 64 (SI 64).

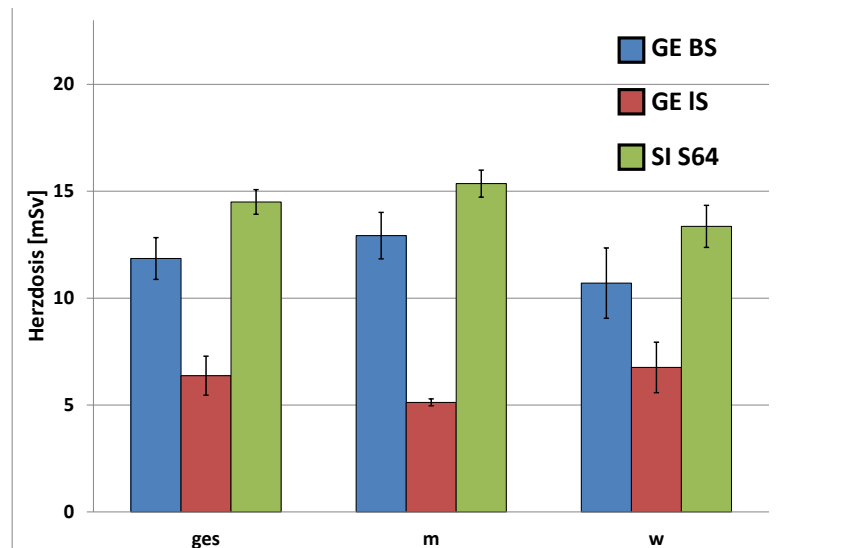


**Abbildung 2.19.:** Grafische Darstellung der Herzdosis bei Thorax-CT entsprechend der Tabelle (siehe oben).



Herzdosiswerte für Thorax-HR-CT					
Fabrikat		Mittelwert mSv	STD mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
GE BS	ges	11,85	5,08	0,98	27
	m	12,92	4,07	1,09	14
	w	10,70	5,93	1,64	13
GE LS	ges	6,38	3,76	0,91	17
	m	5,13	0,32	0,16	4
	w	6,76	4,26	1,18	13
SI S64	ges	14,50	3,05	0,58	28
	m	15,36	2,52	0,63	16
	w	13,36	3,41	0,98	12

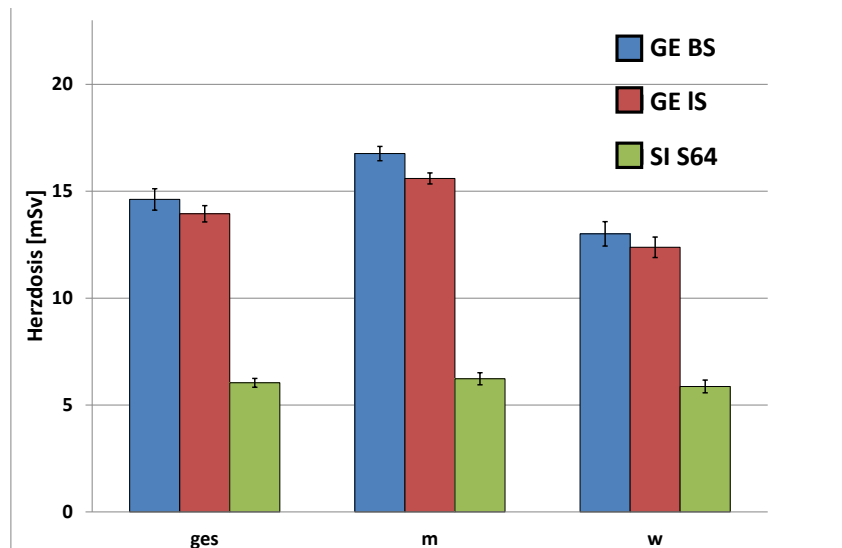
**Tabelle 2.19.:** Herzdosisberechnung mit Mittelwert, Standardabweichung (STD) und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\Delta$ ) für Thorax-HR-CT Untersuchung aus dem Benchmarking der Geräte General Electric Brightspeed (GE BS) und Lightspeed (GE LS) und Siemens Sensation 64 (SI 64).



**Abbildung 2.20.:** Grafische Darstellung der Herzdosis bei Thorax-HR-CT entsprechend der Tabelle (siehe oben).

Herzdosiswerte für Thorax-Pulmonalis-CT					
Fabrikat		Mittelwert mSv	STD mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
GE BS	ges	14,62	2,65	0,50	28
	m	16,76	1,16	0,34	12
	w	13,01	2,28	0,57	16
GE LS	ges	13,95	2,33	0,38	37
	m	15,60	1,09	0,26	18
	w	12,38	2,09	0,48	19
SI S64	ges	6,04	1,24	0,21	36
	m	6,23	1,17	0,28	17
	w	5,87	1,30	0,30	19

**Tabelle 2.20.:** Herzdosisberechnung mit Mittelwert, Standardabweichung (STD) und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\Delta$ ) für Thorax-Pulmonalis-CT Untersuchung aus dem Benchmarking der Geräte General Electric Brightspeed (GE BS) und Lightspeed (GE LS) und Siemens Sensation 64 (SI 64).



**Abbildung 2.21.:** Grafische Darstellung der Herzdosis bei Thorax-Pulmonalis-CT entsprechend der Tabelle (siehe oben).

Herzdosiswerte für alle Abdomen-CT						
Untersuchung	Fabrikat		Mittelwert mSv	STD mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
uro	GE BS	ges	0,85	0,30	0,11	13
		m	0,91	0,28	0,11	10
		w	0,66	0,30	0,11	3
	GE LS	ges	0,73	0,32	0,08	18
		m	0,62	0,23	0,06	13
		w	1,00	0,40	0,23	3
	SI S64	ges	0,66	0,18	0,03	30
		m	0,59	0,10	0,03	14
		w	0,73	0,21	0,05	16
akut	GE BS	ges	2,59	0,43	0,08	28
		m	2,38	0,24	0,06	15
		w	2,83	0,48	0,13	13
	GE LS	ges	2,51	0,47	0,13	13
		m	2,56	0,33	0,13	7
		w	2,45	0,63	0,26	6
	SI S64	ges	2,89	0,99	0,21	22
		m	2,39	0,75	0,28	7
		w	3,12	1,03	0,27	15
staging	GE BS	ges	2,54	0,49	0,10	26
		m	2,34	0,37	0,09	15
		w	2,82	0,52	0,16	11
	GE LS	ges	2,19	0,60	0,12	26
		m	2,05	0,44	0,11	17
		w	2,46	0,77	0,26	9
	SI S64	ges	2,54	0,64	0,10	37
		m	2,37	0,49	0,11	19
		w	2,71	0,74	0,17	18

**Tabelle 2.21.:** Herzdosisberechnung mit Mittelwert, Standardabweichung (STD) und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\Delta$ ) für Abdomen-Untersuchung aus dem Benchmarking der Geräte General Electric Brightspeed (GE BS) beziehungsweise Lightspeed (GE LS) und Siemens Sensation 64 (SI S64). Gemäß den Protokollnamen der Nuklearmedizin im Klinikum Augsburg wird zwischen uro, akut und staging differenziert.

#### 2.4.2.4. Retrospektive Organdosis für das Herz

Durch den Vergleich der Methoden lässt sich zeigen, dass sowohl die Ermittlung über die Air-Kerma-Messung, als auch die direkte Berechnung mit Hilfe der Dosisprotokolle, die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der Fehlerabschätzung liefern. Lediglich bei den Pulmonalis- und Thorax-HR-Messungen wurden durch das Benchmarking etwas höhere Dosiswerte ermittelt, die aber trotzdem nur sehr gering außerhalb der berechneten Toleranzbereiche liegen. Vorausgreifend zum Vergleich der mathematischen mit den Voxel-Phantomen im nächsten Abschnitt, bei dem eine Dosisunterschätzung durch die mathematischen Phantomberechnungen gezeigt werden konnte, wurden für die retrospektive Studie die höheren Dosiswerte aus dem Benchmarking verwendet. Ein weiterer Grund, der für diese Wahl spricht, ist die Vermeidung zusätzlicher Messfehler, insofern Fehler bei der Dosisangabe der Geräte-internen Messsysteme ausgeschlossen werden können, was hier auch der Fall war. Zudem standen für die Benchmarking-Methode die Berechnungen für drei unterschiedliche CT-Geräte zur Verfügung. In Tabelle 2.22 sind die Werte aus beiden Methoden gegenübergestellt. Es wurde zu Gunsten der Vergleichbarkeit die Dosiswerte des GE LS nicht berücksichtigt, da es dafür keine Air-Kerma Messungen gab. Die Angaben der Fehlerabschätzungen erfolgen gemäß der Größtfehlerberechnung.

Unabhängig von der tatsächlich verwendeten Methode basieren diese Werte auf CT- Untersuchungen, die in den Jahren 2010 und 2011 durchgeführt wurden und somit den aktuellen DRW entsprechen. Für eine genauere retrospektive Dosimetrie erfolgte eine Anpassung der Werte im Verhältnis der Änderung dieser DRW zu den alten aus dem Jahr 2003 (vergleiche Tabelle 2.23). In den Veröffentlichungen werden als Parameter die DLP-Werte angegeben, deren verhältnismäßige Änderung dank der direkt proportionalen Beziehung zum CTDI und damit zur Organdosis, unmodifiziert verwendet werden können. Analog zu der Verwendung der DRW in der Projektionsradiographie, kann man folglich die aktuellen Dosiswerte für einen Zeitraum bis 2006 als Referenz verwenden. Davor gelten die mit dem Faktor entsprechend dem Quotienten aus den DRW in Tabelle 2.23 multiplizierten Werte.

Für die retrospektive Anwendung in der Fall-Kontroll-Studie wurden aus den genannten Gründen die Werte aus der Benchmarking-Ermittlung verwendet, die sich aus den Berechnungen der drei CT-Geräte ergeben und in der Tabelle 2.24 zusammen mit der zeitlichen Adjustierung aufgelistet sind. Die (aktuellen) Werte sind im Vergleich zu denjenigen, die über die Air-Kerma berechnet wurden, (Tabelle 2.22) minimal höher, bis auf die Thorax-Abdomen Untersuchungen für weibliche Patienten. Sie unterscheiden sich im Rahmen der Messungenauigkeit aber kaum. Von größerer Bedeutung ist die im Vergleich zu heute wesentlich höhere Herzdosis für die Anfangsjahre der CT-Entwicklung bis 2005, die erstmals durch diese Arbeit verifiziert werden konnte.

Vergleich der Methoden zur Herzdosisermittlung						
Untersuchung		Benchmarking		Air-Kerma		Q
		Mittelwert	$\Delta$	Mittelwert	$\Delta$	
		mSv	mSv	mSv	mSv	
Thorax- Abdomen	ges	21,0	1,2	20,9	2,3	1,0
	m	22,9	1,5	21,1	2,2	1,1
	w	18,5	1,7	20,7	2,1	0,9
Thorax (Tu)	ges	13,7	1,1	12,5	1,4	1,1
	m	15,2	1,1	13,3	1,4	1,2
	w	11,8	1,7	12,7	1,4	0,9
Thorax HR	ges	13,2	0,8	10,0	1,7	1,3
	m	14,1	0,9	10,2	1,8	1,4
	w	12,0	1,3	9,9	1,7	1,2
Pulmonalis	ges	10,3	0,4	7,1	0,7	1,5
	m	11,5	0,3	7,8	0,8	1,5
	w	9,4	0,4	6,5	0,6	1,5
Abdomen	ges	1,8	0,1	1,8	0,3	1,0
	m	1,6	0,1	1,6	0,3	1,0
	w	1,9	0,1	1,9	0,4	1,0

**Tabelle 2.22.:** Vergleich der Mittelwerte der Organdosisberechnung für das Herz mit Benchmarking zu der Methode über die Air-Kerma Messung. Die Fehlerangaben ( $\Delta$ ) wurden über die Größtfehlermethode berechnet. Der Quotient Q der jeweiligen Mittelwerte verdeutlicht die geringe Abweichung bei den meisten Untersuchungen. Für die retrospektive Studie wurden die Werte der Benchmarking-Methode verwendet.

Projektion	DRW (2003) DLP mGycm	DRW (2010) DLP mGycm	Quotient
Thorax	650	400	1,63
Abdomen	1500	900	1,67

**Tabelle 2.23.:** Vergleich der vom BfS im Jahr 2003 herausgegebenen diagnostischen Referenzwerte (DRW) zu den aktuellen DRW aus dem Jahr 2010 in der Einheit des Dosislängenprodukts (DLP; Werte aus [54, 55]). Dank der direkten proportionalen Beziehung von DLP und dem CT-Dosisindex CTDI und damit zur Herzdosis, kann die Änderung der DRW, ausgedrückt durch die Quotientenbildung, zu der Entwicklung der Herzdosis bei den entsprechenden CT-Untersuchung approximiert werden.

Organdosis für das Herz bei CT					
Untersuchung		Heute - 2006		2005 - 1975	
		Mittelwert mSv	$\Delta$ mSv	Mittelwert mSv	$\Delta$ mSv
Thorax-Abdomen	ges	20,1	1,1	33,1	1,8
	m	22,2	1,5	36,5	2,4
	w	17,8	1,4	29,2	2,4
Thorax (Tu)	ges	14,6	1,5	23,8	2,5
	m	15,3	1,9	24,8	3,0
	w	13,7	2,4	22,2	3,9
Thorax HR	ges	10,9	0,8	17,7	1,3
	m	11,1	0,6	18,1	1,0
	w	10,3	1,3	16,7	2,1
Pulmonalis	ges	11,5	0,4	18,7	0,6
	m	12,9	0,3	20,9	0,5
	w	10,4	0,5	16,9	0,7
Abdomen gesamt	ges	1,8	0,1	2,9	0,2
	m	1,6	0,1	2,7	0,2
	w	1,9	0,2	3,1	0,3

**Tabelle 2.24.:** Mittelwerte aller Herzdosiswerte berechnet mit der Benchmarking-Methode an Hand der Dosisprotokolle für das General Electric Lightspeed (GE LS), beziehungsweise Brightspeed (GE BS) und das Siemens Sensation 64 (SI S64), unter Angabe der Toleranzbereiche im Sinne der Größtfehlerabschätzung (die einzelnen Abdomen-Werte wurden zu einem Herzdosiswert 'Abdomen gesamt' für alle Abdomen-CT zusammengefasst). An Hand der Entwicklung der diagnostischen Referenzwerte (DRW) erfolgte die retrospektive Dosisanpassung an die Jahre vor 2006. Diese Werte für die Herzdosis waren Grundlage für die retrospektive Dosimetrie im Bereich CT.

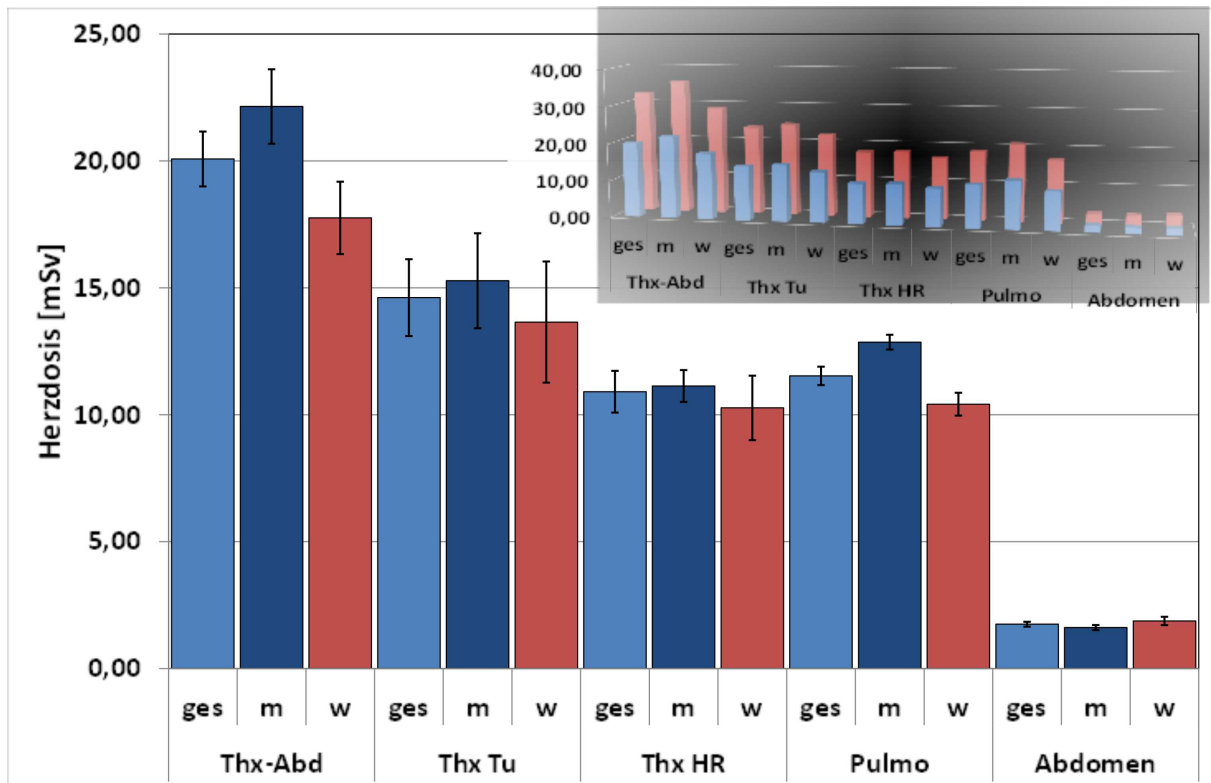


Abbildung 2.22.: Grafische Darstellung der Organdosiswerte für das Herz, die bei den jeweiligen CT-Untersuchungen direkt über das Benchmarking berechnet anfallen (Thorax wurde als 'Thx', Abdomen als 'Abd', Pulmonalis als 'Pulmo' abgekürzt). In dem Diagramm rechts oben ist der Vergleich der aktuellen Dosiswerte bis zum Jahr 2006 zu denjenigen vor dem Jahr 2006 grafisch dargestellt.

### 2.4.3. Invasive Kardiologie

Die Organdosimetrie für das Herz bei der Koronarangiographie gestaltete sich als sehr umfangreiches Projekt, in dem mit größtmöglicher Genauigkeit und dazu proportionalem Zeitaufwand eine Dosisabschätzung möglich war. Die Erarbeitung der Konversionsfaktoren war hierfür der erste Schritt, und soll zunächst genauer dargestellt werden.

#### 2.4.3.1. Konversionsfaktoren

Grundlage für die Dosimetrie waren auch hier Konversionsfaktoren der GSF-Phantome. Diese neueren Werte wurden aus MC-Simulationen mit den Voxelphantomen 'Rex' und 'Regina' (die Anerkennung als ICRP/ICRU-Referenzphantome erfolgte erst nach der Veröffentlichung von Schlattl [71]) ermittelt. Die von Zankl zur Verfügung gestellten Konversionsfaktoren sind entsprechend der Projektions-, Untersuchungs-, und Spannungseinstellungen aus der genannten Veröffentlichung in den Tabellen 2.25 und 2.26 aufgelistet. Die Werte sind auf das DFP normiert und werden in der Einheit  $\text{mGy}/(\text{Gycm}^2)$  dargestellt. In den Grafiken 2.23 und 2.24 sind die Konversionsfaktoren, getrennt für das weibliche und männliche Phantom, bei einer Röhrenspannung von 85 kV, in Richtung der Projektionswinkeln von 'left anterior oblique' (LAO) bis 'right anterior oblique' (RAO), beziehungsweise von 'cranial' (CRA) bis 'caudal' (CAU) angeordnet (Der Winkel beschreibt die Position des Bildverstärkers oberhalb des Patienten). Trotz variierender Spannungswerte innerhalb einer Untersuchung hat sich bei der Recherche eine mittlere Spannung im Bereich um 85 kV heraus kristallisiert. Selbstverständlich wurden bei der individuellen Berechnungen die Spannungsvariationen mit einbezogen.

Es ist für beide Phantome ein deutlicher Anstieg der Konversionsfaktoren in Richtung zunehmender RAO-Einstellwinkel (die Röntgenröhre ist näher am Herzen) und für Projektionen ohne Verkipfung in Richtung cranial oder caudal festzustellen. Da die Konversionsfaktoren auf das DFP normiert sind, ist auch ein Blick auf das DFP-Profil in Abhängigkeit der Winkel ausschlaggebend. Wie man in Abbildung 2.25 erkennen kann, verhält sich das DFP über alle Winkel verteilt moderat und ist generell für RCA-Untersuchungen leicht erhöht. Eine Vermeidung von RAO-Winkeln lässt sich auch als Anleitung in Arbeiten finden, die eine allgemeine Dosisreduktion dieser Interventionen anstreben [65, 67, 68, 72]. Im Diagramm 2.26 sind zu den jeweiligen Projektionen in Abhängigkeit der Spannung die Konversionsfaktoren aufgetragen. Die Verbindung zwischen den Punkten ist hier nicht als Verlauf der Konversionsfaktorwerte zu sehen, sondern soll lediglich die Anschaulichkeit erhöhen.

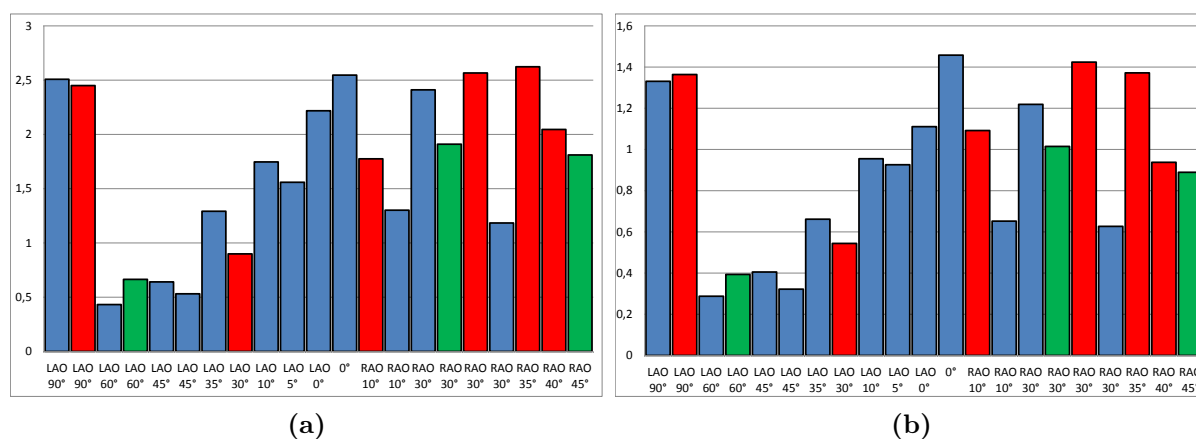


Herzkonversionsfaktoren für HKU (REX)					
REX	Röhrenspannung				Winkeleinstellung
Projektion	70 kV	85 kV	100 kV	115 kV	
LLAT.LA	1,0150	1,3310	1,1850	1,3830	LAO 90° CAU 0°
LLAT.RA	1,0370	1,3640	1,2160	1,4220	LAO 90° CRA 0°
LCA.LA	0,1815	0,2874	0,2709	0,3425	LAO 60° CAU 30°
LAO.LV	0,2696	0,3935	0,3600	0,4406	LAO 60° CRA 0°
LCA45.LA	0,2644	0,4051	0,3775	0,4721	LAO 45° CAU 40°
LCR.LA	0,2126	0,3221	0,2971	0,3703	LAO 45° CRA 30°
LCA35.LA	0,4425	0,6617	0,6082	0,7480	LAO 35° CAU 10°
LCR.RA	0,3630	0,5440	0,5016	0,6220	LAO 30° CRA 30°
LCA10.LA	0,6862	0,9549	0,8616	1,0290	LAO 10° CAU 30°
CRA.LA	0,6793	0,9259	0,8302	0,9849	LAO 5° CRA 30°
CAU.LA	0,8141	1,1110	0,9962	1,1830	LAO 0° CAU 20°
RPA.LA	1,1060	1,4580	1,2990	1,5180	0° 0°
RCR.RA	0,8020	1,0920	0,9787	1,1610	RAO 10° CRA 30°
RCR.LA	0,4701	0,6520	0,5872	0,7016	RAO 10° CRA 40°
RAO.LA	0,9126	1,2190	1,0870	1,2770	RAO 30° CRA 0°
RAO.LV	0,7519	1,0150	0,9071	1,0700	RAO 30° CRA 0°
RAO.RA	1,0650	1,4240	1,2710	1,4960	RAO 30° CRA 0°
RCA.LA	0,4287	0,6269	0,5698	0,6961	RAO 30° CAU 30°
RCR35.RA	1,0340	1,3720	1,2230	1,4300	RAO 35° CRA 15°
RCR40.RA	0,6931	0,9375	0,8389	0,9923	RAO 40° CRA 30°
RAO45.LV	0,6551	0,8893	0,7952	0,9405	RAO 45° CRA 0°

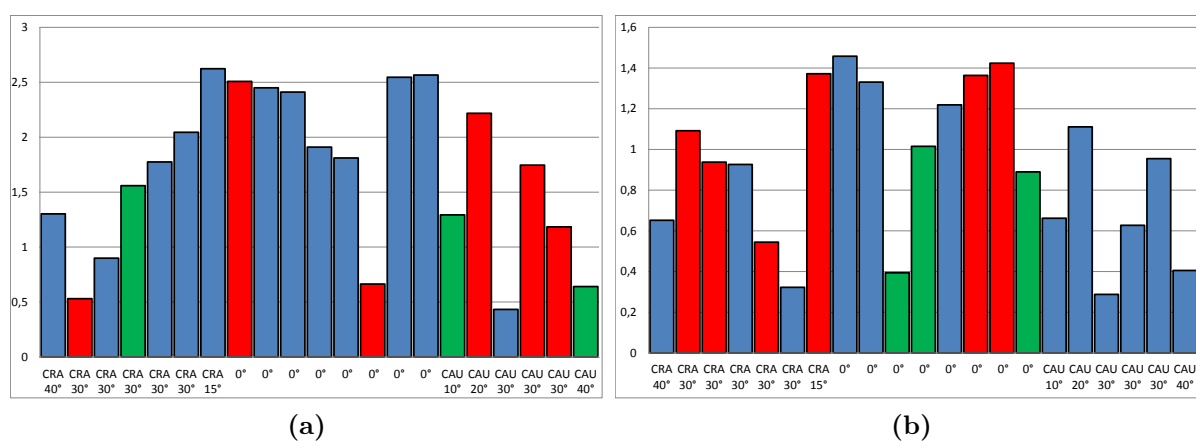
**Tabelle 2.25.:** Liste der Konversionsfaktoren für das Herz (in mGy/(Gycm<sup>2</sup>)), berechnet aus den MC-Simulationen mit dem männlichen Voxelphantom Rex. Die Projektionen beziehen sich auf linksventrikuläre (LV), rechtskoronare (RA) und linkskoronare (LA) Angiographie. Die Winkeleinstellungen sind 'right anterior oblique' (RAO) beziehungsweise 'left anterior oblique' (LAO) und caudal (CAU) beziehungsweise cranial (CRAN) und beschreiben die Position des Bildverstärkers über dem Patienten (Geometrien nach [71], Daten zur Verfügung gestellt von Zankl, HM-GU).

Herzkonversionsfaktoren für HKU (REGINA)					
REGINA	Röhrenspannung				Winkeleinstellung
Projektion	70 kV	85 kV	100 kV	115 kV	
LLAT.LA	2,0400	2,5080	2,2200	2,5180	LAO 90° CAU 0°
LLAT.RA	1,9700	2,4500	2,1670	2,4620	LAO 90° CRA 0°
LCA.LA	0,2886	0,4321	0,3985	0,4943	LAO 60° CAU 30°
LAO.LV	0,4805	0,6636	0,5977	0,7128	LAO 60° CRA 0°
LCA45.LA	0,4407	0,6404	0,5855	0,7165	LAO 45° CAU 40°
LCR.LA	0,3595	0,5305	0,4859	0,5961	LAO 45° CRA 30°
LCA35.LA	0,9385	1,2920	1,1660	1,3880	LAO 35° CAU 10°
LCR.RA	0,6395	0,8989	0,8145	0,9775	LAO 30° CRA 30°
LCA10.LA	1,3410	1,7460	1,5560	1,8070	LAO 10° CAU 30°
CRA.LA	1,2060	1,5590	1,3840	1,6010	LAO 5° CRA 30°
CAU.LA	1,7460	2,2180	1,9570	2,2400	LAO 0° CAU 20°
RPA.LA	2,057	2,5460	2,2550	2,5550	0° 0°
RCR.RA	1,3790	1,7750	1,5780	1,8250	RAO 10° CRA 30°
RCR.LA	1,0020	1,3020	1,1570	1,3410	RAO 10° CRA 40°
RAO.LA	1,9530	2,4110	2,1320	2,4070	RAO 30° CRA 0°
RAO.LV	1,5300	1,9100	1,6880	1,9250	RAO 30° CRA 0°
RAO.RA	2,0570	2,5660	2,2720	2,5730	RAO 30° CRA 0°
RCA.LA	0,8832	1,1840	1,0570	1,2440	RAO 30° CAU 30°
RCR35.RA	2,1260	2,6230	2,3070	2,6290	RAO 35° CRA 15°
RCR40.RA	1,6390	2,0450	1,8180	2,0730	RAO 40° CRA 30°
RAO45.LV	1,4550	1,8110	1,6010	1,8200	RAO 45° CRA 0°

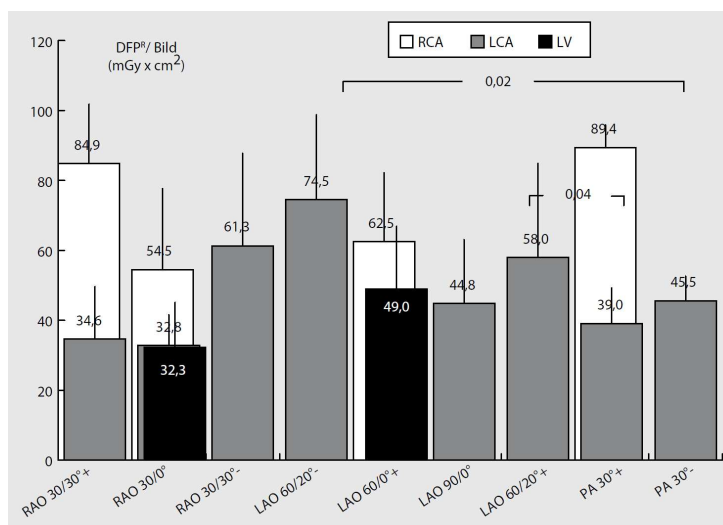
**Tabelle 2.26.:** Liste der Konversionsfaktoren für das Herz (in  $\text{mGy}/(\text{Gycm}^2)$ ), berechnet aus den MC-Simulationen mit dem weiblichen Voxelphantom Regina. Die Projektionen beziehen sich auf linksventrikuläre (LV), rechtskoronare (RA) und linkskoronare (LA) Angiographie. Die Winkeleinstellungen sind 'right anterior oblique' (RAO) beziehungsweise 'left anterior oblique' (LAO) und caudal (CAU) beziehungsweise cranial (CRAN) und beschreiben die Position des Bildverstärkers über dem Patienten (Geometrien nach [71], Daten zur Verfügung gestellt von Zankl, HMGU).



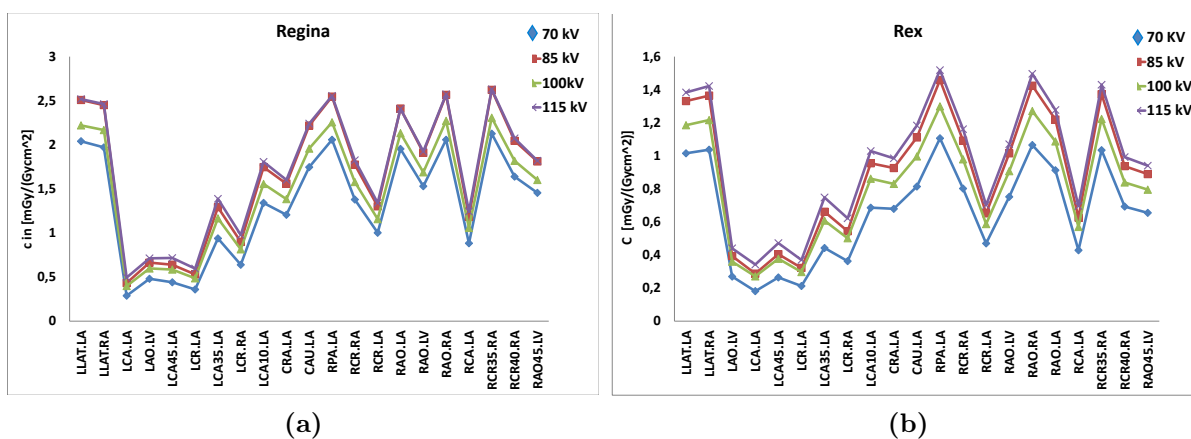
**Abbildung 2.23.:** Konversionsfaktoren der Voxelphantome Regina (links) und Rex (rechts) bei 85 kV geordnet nach Projektionsrichtung von 'left anterior oblique' (LAO) nach 'right anterior oblique' (RAO). Ein tendenzieller Anstieg der Werte in Richtung RAO-Projektionen ist zu erkennen. Zu beachten ist hier auch, dass der Wertebereich für das männliche Phantom in etwa nur die Hälfte des Wertebereichs des weiblichen beträgt.



**Abbildung 2.24.:** Konversionsfaktoren der Voxelphantome Regina (links) und Rex (rechts) bei 85 kV geordnet nach Projektionsrichtung von cranial (CRA) nach caudal (CAU). Der parabelförmige Anstieg in Richtung kleinerer Winkel ist in beiden Abbildungen zu erkennen.



**Abbildung 2.25.:** In vivo Messungen des Dosisflächenprodukts (DFP) in Abhängigkeit der Projektionen und Indikation (RCA= rechtskoronare Angiographie, LV = Linksventrikulographie, LCA = linkskoronare Angiographie). Für LV- und LCA-Untersuchungen sind die Werte in etwa auf gleicher Höhe, für RCA-Untersuchungen liegen sie im Vergleich im Schnitt deutlich höher (aus [72]).



**Abbildung 2.26.:** Diagramm der Konversionsfaktorenwerte in Abhängigkeit der Angulationen (vergleiche Tabelle 2.26 für die Bezeichnungen) und Spannungen. Die Verbindung zwischen den Punkten ist als anschaulichere Darstellung der Spannungszugehörigkeit zu deuten.

### 2.4.3.2. Herzdosisbestimmung

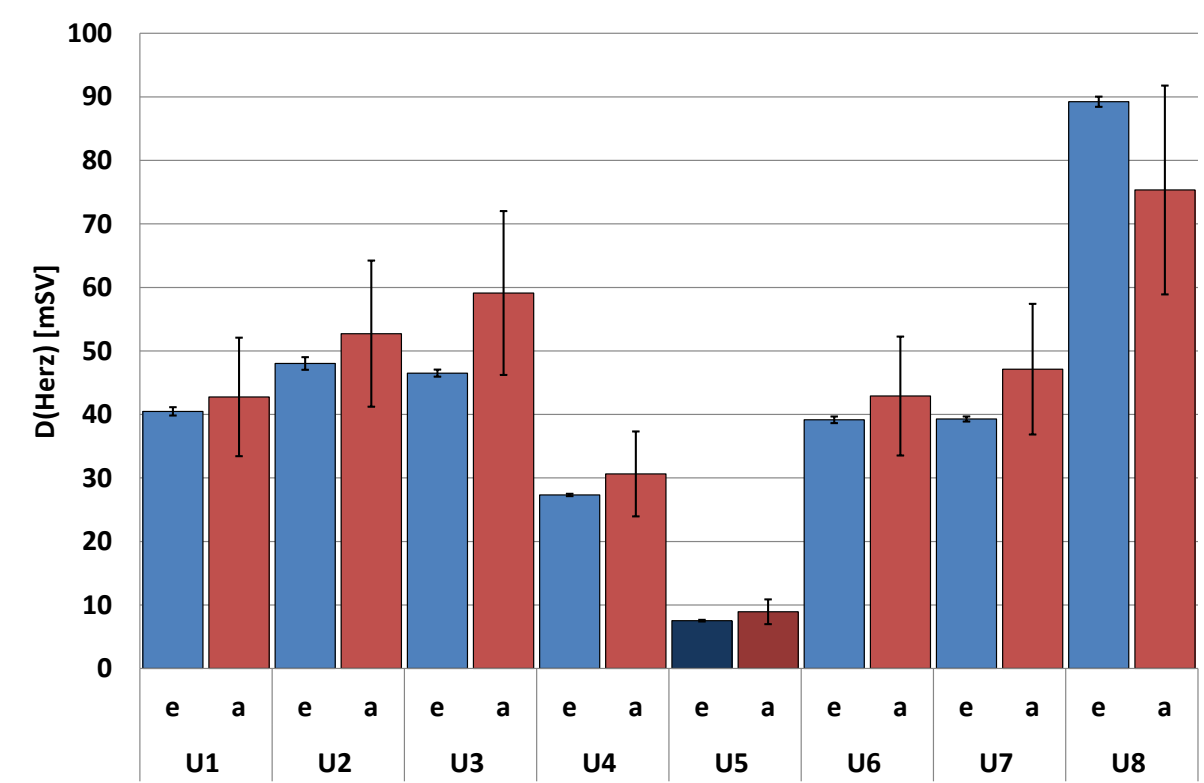
Da der vorliegende Bilddatenbestand der Kardiologie keine Unterscheidung zwischen einer Koronarangiographie, einer PTCA und kombinierten Interventionen erlaubte, werden im Folgenden für das Dosimetriekonzept sämtliche Verfahren dem Oberbegriff Herzkatheteruntersuchung (HKU) zugeordnet. Es wird sich auch später zeigen, dass eine genauere Differenzierung nicht zwingend notwendig ist. Wie an Hand der großen Anzahl an Variablen, allein schon bezüglich der einstellbaren Angulationen, für die Konversionsfaktoren zu erkennen ist, musste mit Sorgfalt ein Konzept ausgearbeitet werden, um hier eine verlässliche Dosisabschätzung aus individuellen Patientendaten für ein Kollektiv berechnen zu können. Entsprechend der im Methodenabschnitt genannten Schritte, wurde zunächst bei acht Interventionen die individuelle Herzdosis berechnet. Durch Zuordnung der einzelnen Projektionen zu den vom HMGU berechneten Angulationen, ergaben die dazugehörigen DFP-Angaben multipliziert mit den entsprechenden Konversionsfaktoren unter Berücksichtigung der Spannungsangaben die jeweiligen Herzdosiswerte.

Geringe Genauigkeitsverluste mussten hierbei in Kauf genommen werden, da es kleine Abweichungen bei den Winkleinstellungen zwischen den Patientenprotokollen und dem Tabellenwerk des HMGU gab. In Absprache mit Zankl, HMGU, sei es aber legitim die Konversionsfaktoren für ähnliche Angulationen zu verwenden. Des Weiteren konnte die Durchleuchtungssequenz (bei Ärzten nach wie vor unter 'Fluoro' bekannt) keinem Winkel eindeutig zugeordnet werden, so dass dafür die sich jeweils für die Untersuchung ergebenden Mittelwerte genommen wurden. Eine Modifikation der Formeln 2.15, 2.16 und 2.17 ergab folgende Formel zur Berechnung der individuellen Herzdosis aus den Dosisprotokollen:

$$D(Herz) = \sum_i DFP_i \cdot C_{fi} + DFP_{fluoro} \cdot \overline{C_f} \pm (DFP_{fluoro} \cdot \Delta \overline{C_f}) \quad (2.26)$$

Die Fehlerabschätzung ist bestimmt durch den mittleren quadratischen Fehler der Konversionsfaktoren, auf Grund der nicht näher bestimmbar Faktoren zur Durchleuchtungssequenz. Das Ergebnis für die relative Unsicherheit der Herzdosiswerte für die individuelle Berechnung war stets kleiner als 2 %. Eine Berechnung unter Verwendung der spannungsabhängigen Mittelwerte der Konversionsfaktoren angewandt auf das Gesamt-DFP der Untersuchung ergab eine relative Unsicherheit etwas kleiner als 22 %. Ein Vergleich zwischen der exakten und approximierten Dosimetriemethode ist in Abbildung 2.27 zu sehen. Im Rahmen der Messgenauigkeit stimmen die jeweiligen Dosiswerte überein. Nachdem sich mit diesen acht individuellen Berechnungen gezeigt hat, dass die ungenauere Methode über die Mittelwertsberechnung zwar eine größere Unsicherheit bedeutet, aber praktikabel in der Abschätzung für eine allgemeine Herzdosis ist, wurden weitere dreizehn Protokolle mit dieser Methode ausgewertet.

Eine unbedingte Voraussetzung ist die Kenntnis der Spannung, zumindest der Mittelwert aus den Untersuchungsprojektionen, da sonst eine noch größere, nicht mehr tolerierbare Unsicherheit in Kauf genommen werden muss.



**Abbildung 2.27.:** Darstellung der individuell berechneten Organdosiswerten für das Herz (blau, e steht für exakt) aus acht Untersuchungen (U1-U8) im Klinikum Augsburg, im Vergleich zur approximierten Herzdosisermittlung (rot, a für approximiert). Die dunkel eingefärbte Untersuchung U5 ist die Dosis für eine reine Herzangiographie (ohne Dilatation), alle anderen Herzdosiswerte resultieren aus Herzkatheter-Untersuchungen mit deutlich mehr Dosis. Eingezeichnet sind zudem die Fehlerbalken im Rahmen der mittleren Fehler der Mittelwerte, die für die approximierte Abschätzung deutlich breiter sind als für die genaue Berechnung. Für letztere resultieren die Fehlerbalken aus der Dosisabschätzung der Durchleuchtungssequenz durch die Mittelwerte der Konversionsfaktoren.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Dosisermittlung präsentiert. Dabei wurden zunächst von den insgesamt 21 ausgewerteten Dosisprotokollen zwei nicht berücksichtigt, da sie mit einem DFP von  $120 \text{ Gy cm}^2$  beziehungsweise  $238 \text{ Gy cm}^2$  weit über den anderen Werten lagen und mit den im Jahr 2010 vom BfS herausgegebenen aktuellen DRW im normalen Untersuchungsalltag heutzutage nicht zu rechtfertigen sind (es handelte sich um Fälle besonderer Indikation) [55].

Sie sollten aber vor Allem deswegen Erwähnung finden, da nach dieser Berechnungsmethode bei diesen Untersuchungen Organdosiswerte für das Herz von 180 mSv beziehungsweise 194 mSv ermittelt wurden (der relative Unsicherheitsbereich liegt auch hier bei unter 22 %). Diese Dosiswerte liegen weit über den sonstigen, die sich durch diagnostischen Maßnahmen bei einer Untersuchung ergeben. Die restlichen DFP-Werte lagen im Normbereich, wie in Tabelle 2.27 zu sehen ist und spiegelten den klinischen Alltag in der Kardiologie, im Konsens mit den DRW, deutlich besser wieder. In Tabelle 2.28 sind letztendlich die Herzdosiswerte dieser Berechnungsmethode zu sehen. Die Werte sind für Frauen etwas höher, was auch bereits an Hand der Skala der Konversionsfaktorwerte zu erwarten war. Der Unsicherheitsbereich ist auch erwartungsgemäß relativ hoch, da, wie bereits erwähnt, Koronarangiographien und PTCA zusammengefasst betrachtet werden, die Durchleuchtungssequenz keiner Angulation zugeordnet werden kann und die Spannungswerte, im Sinne einer praktikableren Dosisberechnung, gemittelt wurde. Zu dem ersten Punkt ist zu sagen, dass bei einer zusätzlichen Recherche über das elektronische Patientenarchiv lediglich eine Untersuchung einer reinen Angiographie zugeordnet werden konnte. Mit der Annahme, dass PTCA-Untersuchungen in der Kardiologie eines Krankenhauses deutlich überwiegen, ist aber auch wiederum eine Zusammenfassung zu dem Oberbegriff HKU gerechtfertigt und als realistisch anzusehen. Somit wird die Gefahr einer Dosisunterschätzung auf Kosten einer minimaleren Gefahr der Dosisüberschätzung in Kauf genommen.

Für die retrospektive Studie wurden die oben ausgeschlossenen Werte mit einbezogen, da ein berechtigter Grund zur Annahme besteht, dass sich die Strahlenexposition im Bereich der invasiven Kardiologie in den letzten Jahre deutlich gebessert hat. Untermauert wird dies vor Allem durch den Vergleich der aktualisierten DRW mit den vorhergehenden DRW, der zeigt, dass bis vor dem Jahr 2010 noch der doppelte DFP-Wert von 120 Gy $\text{cm}^2$  toleriert wurde. Eine Literaturrecherche ergibt zudem, dass ein generelles Umdenken im Sinne des Strahlenschutzes in der Kardiologie in etwa nach dem Jahr 2000 mit den Arbeiten von Kuon et al. begonnen hat und auch heutzutage noch sicher nicht alle Untersucher erreicht hat [83, 84, 66]. Im Jahr 2001 meldete eine britische Studie für koronare Interventionen Werte für das DFP zwischen 27 Gy $\text{cm}^2$  und 370 Gy $\text{cm}^2$ , was grob abgeschätzt durch die hier entwickelte Dosimetriemethode, Herzdosiswerte zwischen 21 mSv bis zu 550 mSv bedeuten würde [85].

In Deutschland wurden im Jahr 2005 mittlere DFP-Werte zwischen 16 Gy $\text{cm}^2$  - 106 Gy $\text{cm}^2$  und 34 - 109 Gy $\text{cm}^2$  für reine koronare Angiographien beziehungsweise PTCA veröffentlicht, die für kombinierte Interventionen auf Werte bis 190 Gy $\text{cm}^2$  ansteigen können [68]. Nach der hier aufgestellten Methode würden daraus Herzdosiswerte zwischen 12 mSv und 282 mSv resultieren. Tabelle 2.29 zeigt die für die Studie verwendeten Herzdosiswerte, die als realistischere Angaben für eine retrospektive Anamnese befunden wurden, wenngleich diese Werte eventuell die tatsächliche Dosis noch unterschätzen können.

Patienten	Median cGycm <sup>2</sup>	Mittelwert cGycm <sup>2</sup>	Min. cGycm <sup>2</sup>	Max. cGycm <sup>2</sup>	DRW cGycm <sup>2</sup>	Anzahl
ges	4044	3639	534	7949	6000	19
w	3274	3214	1829	7949	6000	10
m	4899	52623	534	6004	6000	9

**Tabelle 2.27.:** Auflistung der in der Recherche aus Patientenprotokollen ermittelten Dosisflächenprodukt- (DFP-) Werte mit dem Vergleich zu den aktuellen diagnostischen Referenzwerten (DRW; aus [55]). Hierbei wurden zwei Protokolle mit Werten, die weit über dem zweifachen DRW lagen, nicht berücksichtigt, da sie nicht die Dosiswerte für den klinischen Alltag widerspiegeln.

Herzdosis für aktuelle HKU				
Patienten	Median mSv	Mittelwert mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
gesamt	50,4	47,8	7,4	19
w	53,7	51,6	7,7	10
m	47,6	43,6	6,1	9

**Tabelle 2.28.:** Ergebnisse der Mittelung der Herzdosiswerte für Herzkatheteruntersuchungen (HKU). Aus dieser Liste wurden zwei extreme Ergebnisse (je eins pro Geschlecht) nicht berücksichtigt, da sie mit einer erheblich höheren Dosis behaftet waren, die im normalen klinischen Alltag nicht vorkommen sollte. Die Fehlerangaben ( $\Delta$ ) entsprechen den berechneten Größtfehlern.

Herzdosis für ältere HKU			
Patienten	Mittelwert mSv	$\Delta$ mSv	Anzahl
ges	61,0	13,3	21
w	61,2	13,4	11
m	60,8	13,3	10

**Tabelle 2.29.:** Unkorrigierte Mittelwerte zur Herzdosis, die für die retrospektive Studie verwendet wurden, da davon auszugehen ist, dass sich die Dosis erst im Laufe der letzten Jahre reduziert hat. Die Fehlerangaben ( $\Delta$ ) entsprechen den berechneten Größtfehlern.



#### 2.4.4. Nuklearmedizin

Die Herzdosimetrie in der Nuklearmedizin gestaltete sich, unter Mithilfe von Nuklearmedizinern und Medizinphysikern, als relativ einfach, da einerseits wenig kontroverse Literatur vorhanden ist und andererseits standardisierte Aktivitäten zu kaum variierenden Radiopharmaka allgemein-gültig vorgegeben sind. Bei der Interpretation der Tabelle 2.30 sind jedoch folgende Faktoren zu beachten. Für die Radiojodtherapie konnten keine Konversionsfaktoren für die Herzdosis ermittelt werden, daher wurden aus ICRP53 ein mittlerer Wert aus Lungen-, Gewebe- und Restorganen abgeleitet, der als Näherung am besten geeignet erschien [77]. Alle anderen Werte sind der ICRP80 Veröffentlichung entnommen, außer der für das bei Gallenszintigraphie verwendete 'Bridatec', bei der der Konversionsfaktorwert in dem mitgelieferten Beipackzettel stand. Zudem ist für Untersuchungen bei denen nur eine Teilaktivität im Körper gespeichert werden kann (der sogenannte Uptake), was oft auch abhängig von den individuellen Stoffwechselabläufen beziehungsweise dem Krankheitsbild der Patienten ist, dieser prozentuale Anteil mit angegeben, inklusive der daraus resultierenden mittleren Herzdosis mit Unsicherheitsbereich. Für das Lungenperfusionsszintigramm hängt die applizierte Aktivität davon ab, ob das bildgebende Verfahren planar oder mit SPECT (engl. single photon emission computed tomography) erfolgt, daher ist auch hier ein Mittelwert der Dosis aus beiden Methoden angegeben. Für das Myokardszintigramm mit MiBi sind auf Grund unterschiedlicher Konversionsfaktoren die Werte für Belastung (mit Ergometer oder pharmazeutisch) und Ruhe getrennt aufgeführt. Es wird für ein Eintagesprotokoll eine Aktivität von 250 MBq (unter Belastung) und 750 MBq (in Ruhe) appliziert, für ein Zweitagesprotokoll jeweils 400 MBq, was als Schlussfolgerung zu einem Mittelwert von 5,96 mSv führt.

Um diese aktuellen Dosiswerte retrospektiv übertragen zu können, waren zeitgeschichtliche Veränderungen in Bezug auf Aktivität und Radiopharmakon notwendig, die im Folgenden aufgezeigt werden. Das heutzutage für die Myokardszintigraphie verwendete MIBI ist erst seit etwa 1984 auf dem Markt, davor wurde grundsätzlich für diese Intervention TI201 appliziert [86]. Ab der Einführungszeit von MIBI bis in etwa zur Einführung der DRW im Jahr 2003 ist anzunehmen, dass die Verwendung von MIBI immer häufiger wurde und TI201 gleichermaßen seltener eingesetzt wurde. Daher ergibt sich aus beiden Untersuchungen, die nach 1984 bis 2003 stattgefunden haben, für die Herzdosis ein Mittelwert aus beiden Dosiswerten. TI201 ist heutzutage nur noch selten in Verwendung und soll auf Grund der hohen Strahlenbelastung für den Patienten auch bald verboten werden. Zur Dosisabschätzung wurde für den Zeitraum seit dem Jahr 2003 ein Verhältnis von fünf zu eins in Bezug auf die Verwendung von MiBi im Vergleich zu Verwendung von TI201 approximiert, was der Realität am nächsten liegt (aus persönlichen Gesprächen mit Medizinphysikern und Nuklearmedizinern des Klinikum Augsburgs).

Scan/Test	Nuklid	Aktivität (Uptake) MBq	$c_{\text{Herz}}$ mSv/MBq	Herzdosis mSv
Radiojodtherapie	I-131	500 (25-35 %)	1,00E-01	16,3 ± 1,8
Schilddrüsen-Szinti	Pertechnetat	50	3,00E-03	0,15
Skelett-Szinti	Phosphonat	700	1,20E-03	0,84
Myokard-Szinti (B)	MiBi	250 /400	7,20E-03	1,80 / 2,88
Myokard-Szinti (R)	MiBi	750 /400	6,30E-03	4,73 /2,52
Myokard-Szinti (B+R)	MiBi			5,96 ± 0,80
Myokard-Szinti (B+R)	Tl201	75	2,00E-01	15,00
RNV	Erythrozyten	750	02,30E-02	17,25
Nieren-Szinti	DTPA	150	1,10E-03	0,17
	MAG3	100	1,80E-04	0,02
Lunge Perfusion	MAA	100-200	9,60E-03	1,44 ±0,68
Lunge Ventilation	Technegas	500-1000 (10 %)	1,30 E-02	0,98 ±0,23
PET (Dosierung neu)	FDG	200	6,20E-02	12,40
PET (Dosierung alt)	FDG	370	6,20E-02	22,94
Gallen-Szinti	Bridatec	111	2,10E-02	2,33

**Tabelle 2.30.:** Kalkulation der Herzdosis bei den verschiedenen nuklearmedizinischen Untersuchungen ('B' steht für eine Untersuchung unter Belastung mit Ergometer oder pharmazeutisch, 'R' für Ruhe) mit Hilfe standardisierter Parameter wie die Verwendung verschiedener Radiopharmaka, die verschriebene Aktivität und (falls vorhanden) die prozentualen Angaben zum Uptake. Die angegebene Genauigkeit dient der Veranschaulichung und der Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungen. Für Myokardszintigraphie mit MiBi sind die Aktivitätsangaben bezogen auf ein Eintagesprogramm / Zweitagesprogramm, wobei sich eine Komplettuntersuchung im Normalfall aus Belastung und Ruhe zusammensetzt. Die Umrechnungsfaktoren  $c$  sind, bis auf den Wert bei der Radiojodtheapie (ICRP53) und den Wert für die Gallen-Szintigraphie (Beipackzettel Radiopharmaka), aus ICRP80 [76, 77]. Streng genommen zählt die hier aufgeführte Radiojodtherapie zum Bereich der Strahlentherapie, fällt für die Dosimetrie aber in den Bereich der Nuklearmedizin.

Ähnlich beläuft es sich für MAG3 und DTPA in der Nierenfunktionsdiagnostik, wobei MAG3 seit circa 1995 auf dem medizinischen Markt etabliert ist (die Testphase III war im Jahr 1988 [87]), aber hierfür bis heute noch ein gleichmäßig verteiltes Verhältnis anzunehmen ist.

In der PET-Diagnostik kann heutzutage im 3D-Aufnahmemodus deutlich an Aktivität gespart werden. Es ist davon auszugehen, dass diese Systeme erst seit etwa 2000 in der Nuklearmedizin Verwendung finden und davor nur 2D-Systeme zur Verfügung standen (hier wird Bezug auf die in der Stellungnahme der SSK empfohlenen Referenzaktivität von 350 MBq im Jahr 2005 genommen, ermittelt aus einer Multi-Center-Studie [88]). Des Weiteren ist auf Grund der sehr kostspieligen Umstellung sicherlich davon auszugehen, dass auch heute noch ältere Geräte mit 2D-System im klinischen Einsatz sind. In Tabelle 2.31 sind die aufgeführten Punkte zusammengefasst dargestellt.

Scan/Test	bis	Herzdosis mSv	ab	Herzdosis mSv	$\Delta$ mSv
Myokard-Szinti (B+R)	1984	15,00	1985 -2003	10,45	3,22
			2004-Heute	7,77	1,81
Nieren-Szinti	1995	0,17	1996 -Heute	0,09	0,10
PET (FDG)	2000	22,94	2001 -Heute	17,67	7,45

**Tabelle 2.31.:** Retrospektive Dosisrekonstruktion auf Grund der zeitlichen Entwicklung bezüglich Nuklid und applizierter Aktivität (B+R = Belastung und Ruhe). Da die früher angewendeten Nuklide auch heute noch in Gebrauch sind, wird hierbei eine Fehlerangabe ( $\Delta$ ) bezogen auf die Standardabweichung der Einzelwerte gemacht.

Diskussionswürdig ist in diesem Fachgebiet die nicht mit einbezogene Kombination von PET und CT (PET-CT). Generell kann die Gesamtdosis für das Herz additiv aus der PET- und der CT-Untersuchung berechnet werden, was keine unerhebliche Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet. Zwei Punkte rechtfertigen jedoch den Ausschluss dieser Untersuchungsmethode:

- Es ist davon auszugehen, dass diese kombinierten Systeme erst seit wenigen Jahren in der Nuklearmedizin verwendet werden und daher für eine retrospektive Studie nicht relevant sind (im Augsburger Klinikum wurde das erste PET-CT circa 2008 in Betrieb genommen).
- Die rechtfertigende Indikation richtet sich streng nach §80 StrlSchV (Strahlenschutzverordnung) und §23 RöV (Röntgenverordnung) und ist hauptsächlich auf die Onkologie und somit auf eine spezielle Patientengruppe beschränkt [88].

In der Stellungnahme der SSK wird zudem zwischen einem 'low-dose' CT (vergleichbar mit der Dosis einer Topographie bei konventionellen CT-Untersuchungen) und einem diagnostischen CT unterschieden, wobei hauptsächlich für Bronchialkarzinome ein diagnostisches Thorax-CT mit erwähnenswerter zusätzlicher Dosis indiziert ist [88]. Für spezielle Patienten, die einer PET-CT Untersuchung unterzogen wurden, kann durch Addition der Dosis einer normalen PET-Untersuchung mit der des gefahrenen CT selbstverständlich eine Gesamtorgandosis berechnet werden.

### 2.4.5. Strahlentherapeutische Interventionen

Es sei nochmal betont, dass sich die folgenden Berechnungen auf individuelle Patientenangaben beziehen und daher nur bedingt für eine universell übertragbare Dosimetrie anwendbar sind. Dort wo es möglich war, beispielsweise im Falle weitestgehend standardisierter Bestrahlungspläne, wurden Dosisabschätzungen für aktuelle und veraltete Methoden angegeben.

Wie bereits beschrieben, wurde eine Nachplanung der an Patienten durchgeführten Bestrahlungspläne mit dem CT-gestützten Planungssystem Pinnacle in der Strahlentherapie des Klinikum Augsburg gemacht. Falls vorhanden wurden CT-Bilder der echten Patienten verwendet, ansonsten fand eine Approximation mit anonymisierten ('Phantom'-)Bildern statt. Einschränkungen mussten dahingehend gemacht werden, als dass das Zielvolumen in ungefährer Nähe zum Herzen sein musste, da die CT-Planungsbilder der ROI (engl. Region of Interest) angepasst sind und auch hier im Sinne des Strahlenschutzes am Patienten gehandelt wird, so dass keine unnötig langen CT gefahren werden. Somit war eine Dosimetrie für Tumore im Unterleib beispielsweise nicht möglich. Eine weitere Ungenauigkeit musste durch den nach unten begrenzten Messbereich des Planungssystems in Kauf genommen werden, der bis 0,1 Gy geht und somit lokale Gewebedosisgrößen unter diesem Bereich nicht weiter auflösen kann. Im Folgenden werden die jeweiligen Ergebnisse der Dosisabschätzungen für diese individuellen Fälle gezeigt (auf Grund einer anonymisierten Zuordnung werden die jeweiligen ID-Nummern mit angegeben).

#### 2.4.5.1. Mammakarzinom

Von den im Zuge dieser Arbeit befragten Frauen hatten zwei eine rechtsseitige Brustkrebserkrankung mit Bestrahlung, zwei weitere wurden im Jahr 1999 und 2010 im Rahmen ihrer Erkrankung nicht bestrahlt. Eine der bestrahlten Patientinnen (Pmamma1) hatte in den Jahren 2000/01 eine Bestrahlung, bei der anderen (Pmamma2) lag die Erstdiagnose (ED) mit anschließend durchgeführter Bestrahlung weitere 13 Jahre zurück (1987, mit Rezidivbestrahlung 1999).

Für die erste Patientin, für die keine CT-Bilder vorlagen, musste die Planung mit dem bereits erwähnten Phantom simuliert werden, für die zweite Patientin konnten aktuelle CT-Bilder in das Planungssystem integriert werden. Da die heutige Bestrahlungsplanung für ein Mammakarzinom zumindest im Klinikum Augsburg durch zwei oder mehr Tangentialfelder weitestgehend nach nationalen Leit- und Richtlinien (auf [www.awmf.org](http://www.awmf.org) beziehungsweise ICRU Bericht 50 und 62) standardisiert ist, lässt sich für eine Therapiedosis von 50 Gy (entspricht der Standard-Dosis) für eine Mamma-Bestrahlung mit Photonen (6 MV) innerhalb der letzten 10 Jahre folgende Abschätzung machen:

Bestrahlungsort	Mittelwert D(Herz) Sv	Minimum Sv	Maximum Sv	STD
linke Mamma	3,3	0,2	50,6	7,4
rechte Mamma	0,7	0,1	3,3	0,5

**Tabelle 2.32.:** Herzdosisabschätzung D am Phantom für Mammakarzinom-Bestrahlungen mit der heutzutage üblichen Bestrahlungsmethode (Tangentialfelder mit einer Therapiedosis von 50 Gy, geplant mit Pinnacle; STD = Standardabweichung).

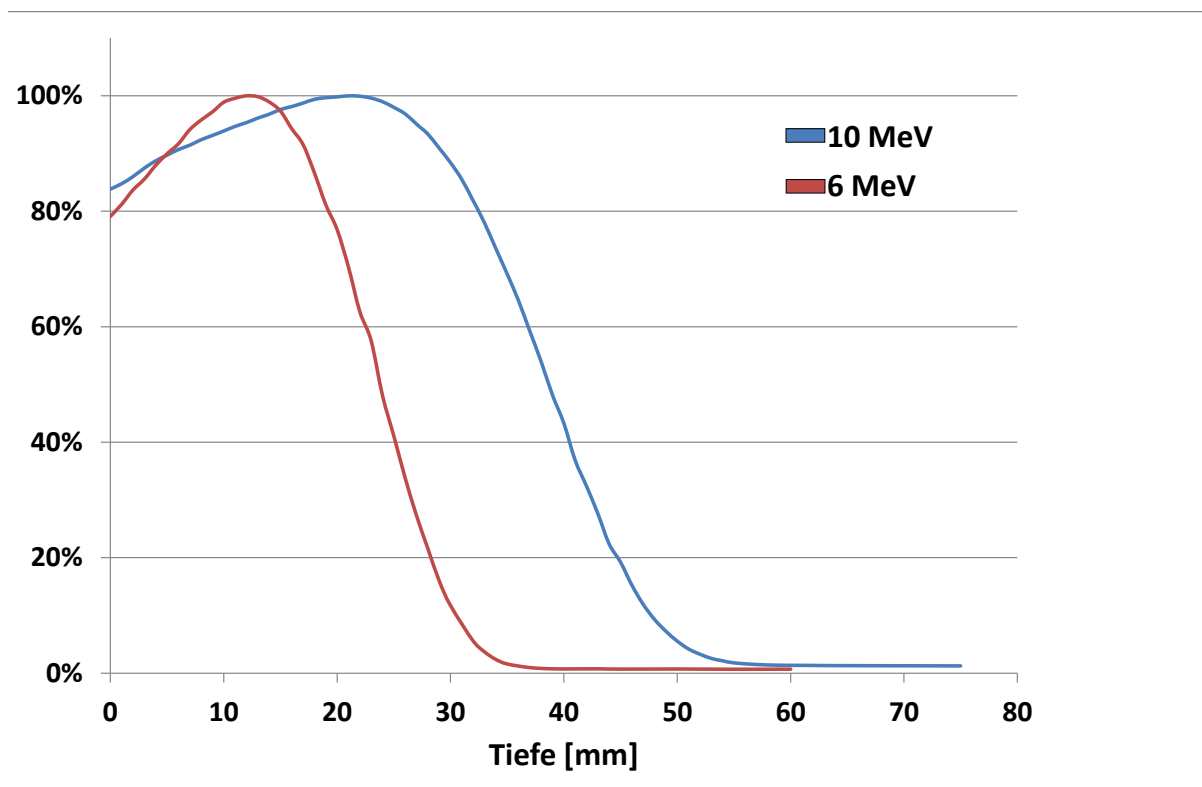
Die in Tabelle 2.32 angegebenen Werte sind Abschätzungen entstanden aus Simulationsbestrahlungen an dem Phantom und nach Parametern aus aktuellen Bestrahlungsplänen, in die das Herz als zusätzliches Risikoorgan mit eingezeichnet werden konnte. Die Herzdosis kann jedoch für eine individuelle Patientin in Abhängigkeit der Brustgröße, Lage des Zielvolumens und dem daraus resultierendem Abstand zum Herzen stark variieren. Einflüsse durch den individuellen Ermessensspielraum der Physiker und noch ausschlaggebender durch den konkreten, den Patienten angepassten Zielvorgaben der Strahlentherapeuten können zudem nicht außer Acht gelassen werden.

Dank der langjährigen Erfahrung von Kollegen in der Strahlentherapieplanung konnte mit deren Wissen bezüglich veralteten Bestrahlungsmethoden ebenfalls eine Abschätzung für die Herzdosis bei gleicher Therapiedosis von 50 Gy mit Photonen (6 MV) gemacht werden. In Tabelle 2.33 sind die Herzdosiswerte angegeben, die bei einer Standard-Bestrahlung vor mehr als 10 Jahren realistisch erscheinen und daher für die in dieser Studie befragten ehemaligen Brustkrebspatientinnen eine Abschätzung der Herzdosis darstellen.

Bestrahlungsort	Mittelwert D(Herz) Sv	Minimum Sv	Maximum Sv	STD
linke Mamma	18,9	7,0	51,4	11,0
rechte Mamma	18,3	6,1	52,8	11,7

**Tabelle 2.33.:** Herzdosisabschätzung D am Phantom für Mammakarzinom-Bestrahlungen mit veralteten Bestrahlungsmethoden mit Photonen( Tangentialfelder mit sternalem Rotationsfeld bei einer Therapiedosis von 50 Gy; STD = Standardabweichung).

Die Rezidivbestrahlung der Patientin Pmamma2 erfolgte durch ein rechtes, parasternal kraniales Elektronenstehfeld bis 30 Gy (bei einer Elektronenenergie von 10 MeV). Da keine CT-gestützte Planung mit Elektronen in der Strahlentherapie des Klinikum Augsburgs zur Verfügung steht und somit nicht durchgeführt werden kann, erfolgte hierfür eine Abschätzung über Tiefendosiskurven unter Berücksichtigung, dass auf das Erreichen der Zieldosis in einer Tiefe von 80 % geplant wird (vergleiche Abbildung 2.28). Obwohl sich das Feld rechts vom Sternum befand und eine exakte Lokalisation nicht reproduzierbar war (den angeforderten Bestrahlungsplänen konnten diese Informationen nicht entnommen werden), ist auf Grund der anatomisch eher mittigen Lage des Herzens anzunehmen, dass die rechte Seite des Herzens im Strahlengang lag und somit von einer Teilbestrahlung ausgegangen werden kann. Auf Höhe der rechten Koronararterie (ventrales Perikard) in circa 3,5 cm Tiefe ergibt sich nach dem Tiefendosisverlauf eine Dosis von circa 70 % der Maximaldosis, was bei 30 Gy Therapiedosis (15 fraktionierte Einzeldosen von 2 Gy in 80 % der Tiefe mit einer Energie von 10 MeV) einer lokalen Maximaldosis für das Herz von 26 Sv entspricht. Da Elektronen eine geringe Eindringtiefe haben, und bereits nach 4,5 cm nur noch 20 % der Dosis ankommt, in 6 cm gerade mal 1 %, kann für die rechts parasternale Bestrahlung mit 30 Gy Elektronen der Energie von 10 MeV, über das ganze Herzgewebe gemittelt, eine Herzdosis von 1 Sv abgeschätzt werden.



**Abbildung 2.28.:** Tiefendosisverlauf für Bestrahlungen mit Elektronen der Energie von 6 MeV und 10 MeV.

### 2.4.5.2. Morbus Hodgkin

Unter den für diese Arbeit befragten Personen hatten zwei Frauen und ein Mann (Pmh1, Pmh2, Pmh3) zwischen 1989 und 1996 eine Bestrahlung auf Grund dieser Erkrankung. Die Einsicht in die Bestrahlungspläne bestätigte, dass zu diesen Zeiten wesentlich größere Felder bestrahlt wurden als es heute der Fall ist und gerade bei der großflächigen Bestrahlung des Mediastinums, bei der das Herz vollständig im Strahlengang liegt, mit einer maximalen Herzdosis von bis zu 90 % der Therapiedosis zu rechnen ist. Bei der Abschätzung des Tiefendosisverlaufs zeigte sich, dass am dorsalen Herzrand (Perikard auf Höhe des Ramus circumflexus (RCX)) noch etwa 50 % der Dosis ankommen. In Tabelle 2.34 sind die berechneten Herzdosiswerte für eine Therapiedosis des Mediastinums von 30 Gy (für die Patienten Pmh1 und Pmh2) beziehungsweise 40 Gy (Pmh3) mit Photonen einer Energie von 6 MV dargestellt. Dass das Herz vollständig im Strahlengang liegt, entspricht heutzutage nicht mehr dem Bestrahlungsstandard. Es ist stattdessen mit einer 50 %igen Doseinsparung für das Herz im Vergleich zu den Werten in Tabelle 2.34 zu rechnen (zudem ist eine Therapiedosis von 30 Gy Standard). Dies hängt aber trotzdem noch stark von dem tatsächlichen individuellen Bestrahlungsfeld ab, daher sollen diese Angaben als reine Orientierungshilfe zur Abschätzung einer Größenordnung dienen.

Therapiedosis Gy	Mittelwert D(Herz) Sv	Minimum Sv	Maximum Sv	STD
40	29,0	20,0	36,0	6,8
30	21,8	15,0	27,0	5,1

**Tabelle 2.34.:** Herzdosisabschätzung D am Phantom für Morbus Hodgkin Bestrahlungen mit veralteter Bestrahlungsmethode des ganzen Mediastinums (Photonen mit 6 MV). Bei dieser Bestrahlungsmethode liegt das Herz vollständig im Strahlenfeld, daher ergeben sich sehr hohe Organdosen (STD = Standardabweichung).

### 2.4.5.3. Leukämie

Unter den Befragten befanden sich ein ehemaliger ALL-Patient (Pall1, ED 2008) mit einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung, sowie einer Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation. Ein weiterer Befragter (Pall2) hatte im Jahr 2006 die Diagnose ALL und erhielt ebenfalls eine prophylaktische Gesamthirnbestrahlung.

Die Ganzhirnbestrahlungen erfolgten mit einer Therapiedosis von 24 Gy mit Photonen einer Energie von 6 MV. Nach realistischen Angaben des Planungssystems kommen bei diesen Bestrahlungen weniger als 100 mGy am Herz an, was einer Herzdosis von kleiner 100 mSv entspricht (für eine worst-case-Abschätzung wird eine mittlere Herzdosis von 100 mSv angenommen).

Für eine TBI wird der ganze Körper als Zielvolumen für eine Therapiedosis mit 12 Gy definiert, wodurch auch als Organdosis für das Herz mit 12 Sv gerechnet werden kann.

#### 2.4.5.4. Kopf-Hals-Karzinom

Zu den Kopf-Hals-Karzinomen zählt auch das Mundbodenkarzinom, wegen dem ein Befragter (Pmbk1) im Jahr 1998 eine Strahlentherapie mit einer Zieldosis von 66 Gy (Photonen mit einer Energie von 6MV) bekommen hat. Die Nachplanung dieses Bestrahlungsplans war auch hier an Hand der aus dem Archiv angeforderten Aufzeichnungen möglich. Ein Vergleich zu den heutigen Bestrahlungsmethoden für ein Mundbodenkarzinom mit deutlich kleineren Feldgrößen bei gleicher Zieldosis ergab die in Tabelle 2.35 dargestellten Werte.

Bestrahlungsplanung	Mittelwert D(Herz) Sv	Minimum Sv	Maximum Sv	STD
früher	1,2	0,4	4,2	0,7
heute	0,2	0,0	0,5	0,1

**Tabelle 2.35.:** Herzdosisabschätzung D für Mundbodenkarzinom Bestrahlungen nach veralteter Bestrahlungsmethode im Vergleich zur heutigen Methode mit kleineren Feldgrößen für eine Zieldosis von 66 Gy (Photonenenergie 6 MV; STD = Standardabweichung).

#### 2.4.5.5. Radiojodtherapie

Da Informationen zu einer genaueren Dosimetrie an Hand der Marinelli-Formel nicht vollständig vorlagen beziehungsweise anforderbar waren, konnte eine exakte Dosimetrie nicht rekonstruiert werden, daher wird als Dosisabschätzung der Organdosiswert für das Herz aus Tabelle 2.30 verwendet (50 mSv). Von den Befragten hatten vier Patienten, darunter ein Mann, zwischen 2000 und 2008 jeweils eine Radiojodtherapie. Eine Patientin, die bereits wegen ihrer Brustkrebserkrankung Erwähnung fand (Pmamma1), wurde auf Grund von Morbus Basedow (Autoimmunkrankheit der Schilddrüse) behandelt, bei den anderen konnte von einer benignen Autonomieerkrankung beziehungsweise Hyperthyreose ausgegangen werden.

Ein weiterer Bestandteil ist die Organdosismetrie für das Herz bei Strahlentherapien, die auf Grund der hohen lokalen Dosiswerte nicht in den Bereich der Diagnostik fällt und daher für die Intention dieser Arbeit aus epidemiologischer Sicht nur geringe Bedeutung hat.



Angesichts der Tatsache, dass bis heute das Herz selbst in der Strahlentherapie selten als Risikoorgan gezählt wird, demzufolge auch kaum dosimetrisch berechnet wird, ist es ein wichtiger Punkt, Grenzen und Möglichkeiten zur Organdosisbestimmung für die individuellen Bestrahlungspläne aufzuzeigen, eine dadurch implizierte Dosisabschätzung für das Herz zu berechnen und die zeitliche Entwicklung auch im Sinne der retrospektiven Herzdosis genauer zu ergründen.

## 2.5. Diskussion des Dosimetriekonzepts

In diesem Kapitel werden die Grenzen und Möglichkeiten der einzelnen Bereiche für eine (retrospektive) Dosimetrie mit dem in dieser Arbeit entwickeltem Dosimetriekonzept aufgezeigt. Zudem werden, insofern zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht verwendbar, Ausblicke auf eine Organdosimetrie des Herzens mit den neuesten Konversionsfaktoren aus MC-Simulationen mit den Voxel-Phantomen gegeben.

### 2.5.1. Konventionelle Radiologie: Diskussion und Ausblick

Wie aus den Organdosiswerten für das Herz in Tabelle 2.10 auf Seite 52 zu sehen ist, liegen die aktuellen Werte für die Herzdosis bei jeder Untersuchung in der Projektionsradiografie unterhalb der Schwelle der natürlichen Strahlendosis von 1 mSv (vergleiche Abschnitt 2.2.2 auf 18). Es ist also durchaus gerechtfertigt, von einer geringen Strahlenbelastung für den Patienten bei dem heutigen Stand der Technik zu sprechen, so weit die Anzahl der Aufnahmen gering gehalten wird. Dass aber gerade die Wirbelsäulen-Aufnahmen auf Höhe des Thorax eine deutlich höhere Strahlenexposition für das Herz verursachen, sollte beachtet werden.

Gerade hier wird einmal mehr deutlich, dass der Austausch von Informationen über die Strahlenexposition der Patienten, inklusive eventuell schon vorhandener Röntgenbilder, zwischen den Praxen und Krankenhäusern eine unnötige Strahlenexposition durch unnötige, zusätzliche Untersuchungen verhindern kann, auch wenn der Einzelwert, wie beispielsweise von konventionellen Röntgenaufnahmen, gering ist.

Wie erwähnt, wurden die Dosiswerte für das Herz aus Konversionsfaktoren der älteren mathematischen Modelle Adam und Eva ermittelt. Eine wesentlich optimalere Berechnungsgrundlage würde man mit den neueren Voxelphantomen aus der GSF-Voxel-Familie erwarten [45, 46, 47]. Es existiert aber bisher kein kompletter Datensatz, der ein, wie in dieser Arbeit erforderliches, anschauliches Dosismodell zu diversen Untersuchungen liefert. Aus den wenigen vorhandenen neueren MC-Simulationen konnten lediglich zu dem GSF- Voxelphantom 'Golem', beziehungsweise dem etwas modifizierten Phantom 'Golem with Adam's diameter', Konversionsfaktoren zu Thorax p.a.- Aufnahmen entnommen werden, die einen groben Vergleich mit den hier aufgeführten Werten für das männliche Phantom zulassen.

In Tabelle 2.36 ist zu sehen, dass mit den neuen Voxelphantomen etwa 30 % höhere Werte für die Konversionsfaktoren ermittelt wurden. Lassen sich diese Ergebnisse auch mit den anderen Phantomen und mit anderen Untersuchungen reproduzieren, so bedeutet dies eine allgemeine Unterschätzung der Herzdosis. Der tatsächliche Wert müsste im Bereich der oberen Intervallsgrenze bei den Werten aus Tabelle 2.10 liegen, wenn er nicht sogar höher anzusetzen ist.

Ist diese Berechnung mit anderen Voxel-Phantomen und anderen Projektioneinstellungen reproduzierbar, wäre dies eine wichtige Grundlage für zukünftige Studien mit Dosisabschätzungen für konventionelle Röntgenverfahren.

Phantom	Röhrenspannung			FFA cm
	90 kV	125 kV	140 kV	
Golem	0,23	0,34	0,38	150
Golem with Adam's diameter	0,25	0,37	0,41	150
Adam	0,17	0,27	0,30	180

**Tabelle 2.36.:** Vergleich der hier verwendeten Konversionsfaktoren (in mSv/mGy) ermittelt mit dem mathematischen Phantom 'Adam', mit Ergebnissen zu Monte-Carlo- (MC)-Simulationen mit den neuen Voxelphantomen 'Golem' und 'Golem with Adam's diameter' (FFA = Fokus-Film-Abstand).

### 2.5.2. Computertomographie: Diskussion und Ausblick

In dieser Arbeit wurde deutlich, wie sehr die Dosis von dem Hersteller und Fabrikat beziehungsweise den eingestellten Parametern und der angewandten Messmethode abhängt. Eine bestmögliche Dosisabschätzung ist dann genau möglich, wenn ein Dosisprotokoll zu dem gefahrenen CT vorliegt beziehungsweise, wenn Gerätetyp, Einstellungsparameter, Scanlänge und -bereich und ein CTDI-Messwert vorliegen. Je weniger Daten vorhanden sind, desto ungenauer wird die Abschätzung.

Durch das ausführliche Benchmarking wurde versucht, einen verlässlichen Mittelwert für die Herzdosis zu jeder Untersuchung zu finden, was im Rahmen der Messgenauigkeit geglückt ist. Diskussionswürdig ist sicherlich die Übertragbarkeit der Organdosisabschätzung berechnet mit mathematischen Phantomen auf den realen Menschen. Arbeiten von Hidajat haben gezeigt, dass die größten Abweichungen dann entstehen, wenn sich die kranio-caudale Lage der Organe in den Phantomen von der tatsächlichen Lage im Menschen unterscheidet und dadurch Organe fälschlicherweise innerhalb oder außerhalb des Scanbereichs liegen [81]. Als realistisch wurden diejenigen Organdosen eingeschätzt, die sowohl beim Patienten, als auch beim Phantom innerhalb der Untersuchungsregion liegen, was in dieser Arbeit für Thorax und Pulmonalis-Untersuchungen definitiv der Fall ist. Die Abdomen-CTs fangen knapp unterhalb der Lungengrenze (anatomisch gesehen auf Höhe des Diaphragmas) bei den Phantomen an, so dass das Herz nur durch Streustrahlung exponiert wird, was auch in der Realität der Fall ist. Unterscheidet sich hierbei die tatsächliche Lage des Herzens im Körper von der im Phantom, so resultiert entweder eine Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Herzdosis, die sich aber im Rahmen der Messungenauigkeit befinden sollte und auch nicht weiter quantifiziert werden kann.

In Bezug auf die radiale Abweichung der Lage der Organe im Vergleich von Individuum und Modell wird auf Grund des flachen Tiefendosisverlaufs kein Einfluss auf die Herzdosis angenommen [81].

Wie schon bei der Projektionsradiografie besteht auch hier in naher Zukunft die Möglichkeit eine wesentliche Dosimetrieverbesserung durch die Verwendung von Voxelphantomen zu erreichen. Für CT-Untersuchungen fanden bereits Messungen statt, aber noch nicht in so einer großen Menge, dass sich die gesamte CT-Dosimetrie darauf hätte aufbauen lassen können. An dieser Stelle seien die Arbeiten von Schlattl zu nennen, ebenfalls in der Arbeitsgruppe von Zankl am HMGU. Mit dem männlichen Voxelphantom 'RCP-AM', mit einer Größe von 176 cm und einem Gewicht von 73 kg, entstanden aus mehreren Modifikationen des Voxelphantom 'Golem' und mit dem weiblichen Voxelphantom 'RCP-AF', entstanden aus dem Voxelphantom 'Laura' mit einer Größe von 163 cm und einem Gewicht von 60 kg, wurden bereits MC-Simulationen zur Bestimmung von Organdosen bei CTs durchgeführt [80]. Diese zwei Voxelphantome sind die von ICRP und ICRU adoptierten Referenzphantome und wurden in dieser Arbeit unter dem Namen 'Rex' und 'Regina' bereits genannt. In der Arbeit von Schlattl wurden Dosiskonversionsfaktoren für CT-Untersuchungen mit oder ohne der bereits erwähnten Röhrenstrommodulation durchgeführt, diesmal mit Angaben der Herz-Konversionsfaktoren [80]. Diese Daten sind auf den geräteunabhängigen  $CTDI_{Vol}$ -Wert normiert und können somit mit den hier gemessenen  $CTDI_{Vol}$ -Werten verrechnet werden (vergleiche Formel 2.13 auf Seite 32). Die Konversionsfaktoren in Tabelle 2.37 sind die Werte für einen Brustscan (Thorax) beziehungsweise die eines kompletten Oberkörpers (Thorax-Abdomen) für ein sequentiell gefahrenes CT (120 kV) mit Röhrenstrommodulation [80]. Die Abweichung der sequentiellen Faktoren zu denen eines Spiral-CTs um 1 % wurde berücksichtigt.

In Tabelle 2.37 wurden für einen Vergleich exemplarisch die  $CTDI_{Vol}$ -Werte aus den Dosisprotokollen des Siemens CT hergenommen. Dabei wurde bewusst die Röhrenstrommodulation mit einbezogen, da auch in dieser Arbeit die Einstellparameter auf einem Benchmarking von Dosisprotokollen mit Röhrenstrommodulation basieren. Es ist zu sehen, dass für das männliche, mathematische Phantom die Messungen besser mit dem Voxel-Phantom übereinstimmen. Für das weibliche Phantom herrscht eine größere Diskrepanz, die darauf beruht, dass die Summe der Konversionsfaktoren für das mathematische Phantom in dem für die Untersuchung festgelegten Scanbereich kleiner ist als die für das männliche.

Eine geringe Abweichung der Werte kann dadurch erklärt werden, dass ein direkter Vergleich von Scanbereich und -länge nicht möglich ist. Dieser Einfluss ist aber minimal, angesichts der Tatsachen, dass das Herz komplett im Strahlenfeld liegt und die beschreibende Parabel des Konversionsfaktorverlaufs einen sehr spitzen Peak auf Höhe des Herzens hat, beziehungsweise außerhalb stark abfällt (vergleiche beispielsweise 2.15 auf Seite 56).

Es ist aber auch hier wieder eine Dosisunterschätzung mit den mathematischen Phantomen zu beobachten, die außer für den Vergleich der weiblichen Phantome bei Thorax-CT unter 15 % liegen. Das ist eine Abweichung, die frühere Ergebnisse bezüglich anderer Organdosen, errechnet durch mathematische und anthropomorphe Phantome, bereits gezeigt haben [82]. Damit sind die alten mathematischen Modelle immer noch ein gutes Werkzeug für eine Dosisabschätzung und reichen für die Überprüfung einer Machbarkeitsstudie aus. Für zukünftige Organdosimetrien ist es sicherlich wünschenswert mit neuen, anatomisch realistischeren Phantomen zu rechnen, da sicherlich noch genauere Ergebnisse zu erwarten sind.

Untersuchung	Phantom	f(hertz)	CTDI <sub>Vol</sub>	D(math)	D(voxel)
		mSv/mGy	mGy	mSv	mSv
Thorax	RCP-AM	1,51	7,27	9,89	11,00
	RRP-AF	1,95	7,27	9,65	14,18
Thorax-Abdomen	RCP-AM	1,45	16,11	23,43	23,34
	RRP-AF	1,64	16,11	22,82	26,42

**Tabelle 2.37.:** Vergleich der Herzdosiswerte D(Voxel) berechnet mit Konversionsfaktoren f der Voxelphantome RCP-AM (männlich) und RCP-AF (weiblich) mit den Herzdosiswerten D(math.) berechnet mit Konversionsfaktoren f der mathematischen Phantome Adam und Eva (die Konversionsfaktoren f sind Tabellen für sequentielle Scans von [80] entnommen und auf Spiral-CT umgerechnet). Der hier verwendete volumenbezogene CT-Dosisindex CTDI<sub>Vol</sub> entstammt den Messungen am Siemens CT (SI S64).

Für die Realisierung einer groß angelegten Studie zur Untersuchung diagnostischer Herzbeziehungsweise Organdosen ist aber nicht nur die Verwendung von Konversionsfaktoren der neuen Voxelphantome anzuraten. Die Einbeziehung der Hersteller- und Geräte-spezifischen Dosischwankungen, unabhängig davon ob es sich um Organdosisiswerte, effektive Dosis, oder andere Dosisangaben handelt, sollte für eine Dosisabschätzung für eine weitaus größere Studienpopulation unbedingt erfolgen. Dabei sind nicht nur die einzelnen Einstellungsparameter in Bezug auf Pitch, kV, CTDI usw. zu berücksichtigen, sondern auch Häufigkeitsverteilung der Gerätetypen und Hersteller im Einzugsgebiet der Studienteilnehmer. Im Jahr 1999 fand bereits eine solche bundesweite Umfrage durch Galanski et al. statt, die einerseits die Machbarkeit beweisen, als auch in den Ergebnissen die variierenden Häufigkeitsverteilungen und Dosischwankungen zeigen konnte [41]. Eine aus so einer Umfrage resultierende gewichtete Mittelwertsbildung würde für eine Expositionsrekonstruktion repräsentative Angaben für die gewählte Studienpopulation machen.

### 2.5.3. Invasive Kardiologie: Diskussion und Ausblick

Es hat sich gezeigt, dass in der invasiven Kardiologie mit den zur Verfügung stehenden Konversionsfaktoren eine sehr genaue Dosisberechnung möglich ist. Daraus konnte eine praktikable Methode entwickelt werden, mit der zwar ein größerer Unsicherheitsbereich toleriert werden muss, aber im Rahmen der Messungengenauigkeit mit den exakten Werten übereinstimmt. Da hierbei schon mit den neuen Voxel-Phantomen gearbeitet werden konnte, ist die Annahme eine realistische Dosisabschätzung erreicht zu haben, durchaus berechtigt und ist vor allem bei diesen hohen Dosiswerten von großer Bedeutung. Ein generelles Problem für eine Verallgemeinerung stellt zum Einen die große Variabilität der Dosiswerte dar, die sich sogar zwischen Kardiologen im gleichen Haus zeigen lässt. Eine weitere Schwierigkeit ist die retrospektive Dosimetrie, da sich hierbei ein noch größerer Variationsbereich ergibt, wie die Literaturrecherche ergeben hat. Mit genügend großem Unsicherheitsbereich wurde diesen Problemen entgegen gewirkt, wobei sich eine Dosisunterschätzung in geringem Umfang vermuten lässt. Diese Tatsache sollte auf jeden Fall bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Indikation einer HKU muss berücksichtigt werden, wenn die Strahlenexposition als mögliche Ursache für einen Herzinfarkt untersucht werden soll, um möglicherweise das Ursache-Wirkungsprinzip nicht zu vertauschen. Die Intention dieser Arbeit ist es, die verschiedenen Herzdosiswerte zu berechnen, die bei den verschiedenen diagnostischen/interventionellen Untersuchungen anfallen können. Da gerade eine HKU eine hohe Exposition für das Herz bedeutet und dies vorher noch nie abgeschätzt werden konnte, war es wichtig sie in dieses Dosiskonzept zu integrieren. Des Weiteren gibt es kontroverse Hypothesen, die darauf hindeuten könnten, dass der Krankheitsprozess einer bestehenden koronaren Herzkrankheit durch die krankheitsbedingten hohen Herzexpositionen zusätzlich beschleunigt werden könnte, oder gar erst zum Ausbruch kommt (siehe Abschnitt 1.2 ab Seite 3). Sollte sich dies bestätigen lassen, so müssten eine Risiko-Nutzen-Analyse neu berechnet und gegebenenfalls die Leitlinien zur Indikation einer HKU neu überarbeitet werden.

Dieser Vermutung kann durch eine reine Machbarkeitsstudie nicht nachgegangen werden und bedarf einer wesentlich gezielteren, eventuell prospektiven Studienplanung mit exakter Analyse individueller Indikationsstellungen und mit entsprechenden finanziellen, zeitlichen und personellen Mitteln. Die Grundvoraussetzung dafür, das heißt die Dosimetrie für das Herz als Risikoorgan, konnte mit dieser Arbeit jedoch geschaffen werden. Weiterhin konnte auch erstmals die Größenordnung der Herzdosis und die daraus resultierende Bedeutung für ein strahlenbedingtes Risiko aufgezeigt werden.

### 2.5.4. Zusammenfassung zur Herzdosis bei Strahlentherapie

Es konnte gezeigt werden, dass sich für die verschiedenen Bestrahlungsindikationen teilweise sehr unterschiedliche Organdosiswerte für das Herz ergeben, die meist auch weit über dem Dosisbereich der Diagnostik liegen. Es konnte auch bestätigt werden, dass mit alten Bestrahlungsmethoden, die aus heutiger Sicht strahlenschutzrechtlich nicht mehr vertretbar sind, wesentlich mehr Dosis am und für das Herz ankommt. Da vor der dreidimensionalen Planungsmöglichkeit mit CT-Bildern bestenfalls Röntgenaufnahmen zur Planung verwendet wurden, gestaltete es sich häufig schwierig genaue Positionen der Felder an Hand der Aufzeichnungen zu ermitteln. Nur dank archivierter Patientenakten und der langjährigen Erfahrung von Medizinphysikern war es möglich, viele der länger zurück liegenden Bestrahlungen zu rekonstruieren und auch bei den aktuellen Methoden das Herz mit in die Planung einzubeziehen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Herzdosis bei Strahlentherapiepatienten ist in Tabelle 2.38 dargestellt.

ID-Nr.	Indikation	Bestrahlung Jahr	Mittelwert D(Herz) Sv	STD Sv
Pmamma1	Mammakarzinom (re)	2000	18,3	11,7
	Radiojodtherapie	2002	16,3	1,8
Pmamma2	Mammakarzinom (re)	1987/1999	19,3	< 11,7
Pmh1	Morbus Hodgkin	1989	21,8	5,1
Pmh2	Morbus Hodgkin	1993	21,8	5,1
Pmh3	Morbus Hodgkin	1996	29,0	6,8
Pall1	ALL	2008	12,1	
Pall2	ALL	2006	0,1	
Pmbk1	Mundbodenkarzinom	1998	1,2	0,7
Prit1	Radiojodtherapie	2000	16,3	1,8
Prit2	Radiojodtherapie	2003	16,3	1,8
Prit3	Radiojodtherapie	2008	16,3	1,8

**Tabelle 2.38.:** Zusammenfassung der Indikationen und Herzdosiswerte D(Herz) der ehemaligen Strahlentherapiepatienten, die im Zuge diese Dissertation befragt worden sind. Je nach Diagnose, Bestrahlungsmethode und zeitliche Datierung ergeben sich sehr unterschiedliche Dosiswerte für das Herz. Dort wo keine Standardabweichungen (STD) angegeben sind, waren auf Grund von Einzelabschätzungen ohne die Hilfe des computergestützten Planungssystems keine Werte ermittelbar.

Ein generelles Problem bei der strahlenbedingten Risikoabschätzung bei ehemaligen Strahlentherapiepatienten ergibt sich durch die möglicherweise gleichzeitig erfolgende Medikation mit Zytostatika, was gerade bei den hier erwähnten klassischen Strahlentherapien oft als Parallel-, Anschluss-, oder Vorintervention durchgeführt wurde.

Anthrazykline sind Standardbestandteil in der chemotherapeutischen Behandlung von Leukämie und Brustkrebs beziehungsweise anderen soliden Tumoren und gelten als stark kardiotoxisch [95]. Zellen des Herzmuskels können dabei irreversibel zerstört werden und zu Herzinsuffizienz oder Arrhythmie führen [96]. Eine Gegenmedikation, sogenannte Kardioprotektiva, sind erst seit dem Jahr 2007 in Deutschland zugelassen, daher kann zumindest vor diesem Zeitraum davon ausgegangen werden, dass eventuelle Herzscheidigungen auf Grund einer früher erfolgten Chemotherapie mit Anthrazykline verursacht wurden. Herzscheidigende Nebenwirkungen durch möglicherweise nicht in die Planung mit einbezogene Nebenmedikationen sollten daher in späteren Studien durch eine genaue Analyse und die beratende Unterstützung von Ärzten vermieden werden.

Eine weitere zu betrachtende Behandlung ist die Radiojodtherapie, die für benigne Erkrankungen meist ohne weitere Begleitmedikation erfolgt. Nicht nur wegen der nicht unerheblichen Organdosis für das Herz und der einfachen dosimetrischen Rechnung, wäre der Einschluss dieser Behandlung daher für eine prospektiv angelegte Studie geeignet. Das Studiendesign muss dafür aber entsprechend ausgelegt sein, da sich in der hier durchgeführten Fall-Kontroll-Studie gezeigt hat, dass die Fallzahlen sehr klein sind (4 Personen aus 400 Befragten hatten eine Radiojodtherapie).

## 2.6. Zusammenfassung des Dosimetriekonzepts

In dieser Arbeit wurde ein Dosimetriekonzept entwickelt in dem zum ersten Mal die Herzdosis berücksichtigt wurde und somit relevant für zukünftige Studien zur Untersuchung der Herzexposition und Assoziation mit KHK ist. Die Ergebnisse zeigen, dass, auf Basis aktueller Untersuchungsmethoden und den damit verbundenen Strahlenexpositionen auf das Herz, eine Organdosismetrie machbar und eine retrospektive Rekonstruktion möglich ist. Neben dem Benchmarking sind die Konversionsfaktoren aus MC-Simulationen mit mathematischen Phantomen ein wichtiger Bestandteil für den hier gewählten Weg zur Dosisbestimmung. Durch die Verwendung neuerer Faktoren berechnet aus MC-Simulationen mit Voxel-Phantomen konnte diese zusätzlich optimiert werden. Durch die Analyse der Dosisentwicklung auf Grundlage der Änderung der DRW und durch Einbringung der von v. Boetticher et al. entwickelten Multiplikationsfaktoren im Bereich der Projektionsradiographie, konnte eine realistische retrospektive Dosimetrie möglich gemacht werden.

Ein weiterer Bestandteil ist die Organdosismetrie für das Herz bei Strahlentherapien, die auf Grund der hohen lokalen Dosiswerte nicht in den Bereich der Diagnostik fällt und daher für die Intention dieser Arbeit aus epidemiologischer Sicht nur geringe Bedeutung hat.



Angesichts der Tatsache, dass bis heute das Herz selbst in der Strahlentherapie selten als Risikoorgan gezählt wird, demzufolge auch kaum dosimetrisch berechnet wird, ist es ein wichtiger Punkt, Grenzen und Möglichkeiten zur Organdosisbestimmung für die individuellen Bestrahlungspläne aufzuzeigen, eine dadurch implizierte Dosisabschätzung für das Herz zu berechnen und die zeitliche Entwicklung auch im Sinne der retrospektiven Herzdosis genauer zu ergründen.



## 3. Epidemiologie

„Die Epidemiologie (von griech. epi „auf, über“, demos „Volk“, logos „Lehre“) ist eine wissenschaftliche Disziplin, die sich mit der Verteilung von Krankheiten in einer Bevölkerung und mit den Faktoren beschäftigt, die diese Verteilung beeinflussen.

Die Strahlenepidemiologie interessiert sich dabei besonders für mögliche Zusammenhänge zwischen **ionisierender Strahlung** (beispielsweise aufgrund von medizinischen Röntgenuntersuchungen, Bestrahlungen oder der Höhenstrahlung bei Langstreckenflügen) [...] und dem Risiko, an Krebs, dem grauen Star oder **Herz-Kreislaufkrankungen** zu erkranken.“[97]

### 3.1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen des Herzens oder des Blutkreislaufs werden allgemein als Herz-Kreislauf Krankheiten (ICD-10:I00 - I99) bezeichnet. Somit sind neben den ischämischen Herzkrankungen auch zerebrovaskuläre Erkrankungen und die akuten Manifestationen wie Myokardinfarkt (Herzinfarkt) und Schlaganfall einbezogen. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind von geschätzten 58 Millionen Todesfällen weltweit im Jahr 2005 circa 30 % auf kardiovaskuläre Krankheiten zurückzuführen [98].

Gerade in den Industrieländern führt die koronare Herzkrankheit (KHK) mit dem akuten Myokardinfarkt (AMI) und plötzlichem Herztod die Todesursachenstatistik innerhalb der erwachsenen Bevölkerung an und verbannt die Mortalität auf Grund von Krebserkrankungen auf den zweiten Platz. Dank immer besserer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten sinken insgesamt die Rate der Neuerkrankungen (Inzidenz) und die Mortalitätsrate für koronare Herzkrankheiten in den westlichen Ländern seit den 1980er Jahren, jedoch steigt die Anzahl der Erkrankten (Prävalenz) innerhalb der älter werdenden Bevölkerung weiter an [99, 61].

Im Jahr 2010 konnten vom Statistischen Bundesamt Deutschland 41,1 % aller Todesfälle auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückgeführt werden, davon 17 % auf einen Herzinfarkt (ICD10:I21 - I22) [100]. Dabei ist der Anteil der männlichen Todesfälle höher als der der weiblichen, was zeigt, dass das Risiko für eine KHK geschlechtsbedingt unterschiedlich ist. Für die altersstandardisierte Herzinfarktinzidenz lässt sich aus den Daten des Augsburger Herzinfarktregisters eine ähnliche Verteilung zeigen [101].

Somit gab es in der Region Augsburg im Jahr 2009 bei den 25-74-jährigen Männern 248 (Konfidenzintervall (KI) 227-269) Neuerkrankungen pro 100.000 männliche Einwohner, bei den Frauen waren es 84 (KI 72-96) pro 100.000 weibliche Einwohner. Statistiken zur Prävalenz und Inzidenz für Herz-Kreislauferkrankungen insgesamt liegen für die deutsche Bevölkerung nicht vor.

### 3.1.1. Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen

Bekannt ist neben den geschlechtsspezifischen Unterschieden auch, dass das Risiko einer koronaren Herzkrankheit mit dem Alter stark ansteigt. Somit gewinnt diese Krankheit auf Grund des demographischen Wandels an Bedeutung und wird zukünftig einen immer höheren Stellenwert in der Gesellschaft einnehmen [102]. Gerade im Sinne von Prävention und Therapie steht dabei primär die Morbidität und deren Entwicklung im Fokus der Forschung.

Bereits in den 1970er Jahren wurde von der WHO das weltweite Projekt MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) zur Erforschung und Beobachtung der Entwicklung koronarer Herzkrankheiten gegründet. Nach dessen 10jähriger Laufzeit gründete 1996 das GSF-Forschungszentrum (heutige HMGU) das Forschungsprojekt KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg). Dieses Projekt umfasst neben dem bereits genannten Herzinfarktregister am Klinikum Augsburg mehrere Surveys und hat eine lebenslange Beobachtung der KORA/MONICA-Studienteilnehmer zum Ziel. Somit können prospektive, für Deutschland repräsentative Daten zur Gesundheitsforschung, hauptsächlich im Bereich der Herz-Kreislauferkrankungen, insbesondere auch Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen, geliefert werden [103, 104]. Seit der Gründung konnten bereits zahlreiche wichtige Forschungsergebnisse erzielt werden, die seit dem Jahr 2000 mit der finanziellen Unterstützung durch das Bundesministerium für Gesundheit im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung veröffentlicht werden ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), Stichwort: „KORA“) und zum heutigen Wissensstand wesentlich beigetragen haben.

Somit gilt als erwiesen, dass neben dem ansteigenden Alter und dem männlichen Geschlecht auch genetische Prädispositionen als nicht beeinflussbare (konstitutionelle) Risikofaktoren gelten [105]. Dazu kommen weitere, häufig durch den Lebensstil bedingte Faktoren wie Hypertonie, Adipositas, übermäßiger Alkohol- und Zigarettenkonsum oder andere Grunderkrankungen wie Diabetes oder Niereninsuffizienz [106, 107, 108]. Im Jahr 2004 konnte durch das internationale INTERHEART-Projekt mit einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie die Bedeutung dieser Risikofaktoren für den akuten Herzinfarkt bekräftigt werden [109]. In dieser Studie stellte sich auch heraus, dass psychosoziale Faktoren ebenso wie fehlender täglicher Obst- und Gemüsekonsum und körperliche Inaktivität signifikant zur Risikoerhöhung unabhängig von Geschlecht oder Alter beitragen.

Entscheidend ist auch, dass meist nicht ein einzelner Risikofaktor ausschlaggebend für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit ist, sondern dass die Häufung der verschiedensten Faktoren relevant ist und diese mit dem Alter für beide Geschlechter zunimmt [110]. Der Beitrag zum Gesamtrisiko ist für die einzelnen Faktoren sehr unterschiedlich, daher existieren bereits mehrere komplexe Modelle zur Berechnung. Das SCORE-Deutschland-Modell von Keil et al. basierend auf dem SCORE-Projekt der ESC (European Society of Cardiology) liefert beispielsweise mit Hilfe eines Punktesystems (Score) Risikotabellen zur Abschätzung einer tödlichen Herz-Kreislaufkrankung innerhalb der nächsten zehn Jahre [111, 112]. Individuelle Risikoberechnungen für nicht tödliche Herzinfarkte im gleichen Zeitraum stellt die prospektive PROCAM-Studie (Prospective Cardiovascular Münster) zur Verfügung [113] und ist auch im Internet unter [www.chd-taskforce.de](http://www.chd-taskforce.de) für die interessierte Bevölkerung zugänglich. Im Gegensatz zu der auf dieser Seite ebenfalls erwähnten Framingham-Methode sind die PROCAM-Scores zeitnah und spezifisch für Deutschland entwickelt worden [103].

### 3.1.2. Pathogenese eines Myokardinfarkts

Unabhängig von der genauen Berechnung ihres Einflusses sind sämtliche genannte Risikofaktoren mit der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen und somit mit der Manifestation eines (koronaren) Infarkts assoziiert. Die Initiierung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen beziehungsweise Läsionen erfolgt durch komplexe Prozesse, bei denen Scherkräfte und Signalketten von Immunabwehrfaktoren eine große Rolle spielen [114, 115]. Scherkräfte wirken längs der inneren Gefäßwand (Endothel) und treten meist an Bifurkationen mittlerer und großer Arterien auf, an Stellen, wo laminare Strömungen in turbulente übergehen können. Diese Turbulenzen stehen in Assoziation mit Veränderungen der Endothelzellen und der Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen. Das ist auch der Grund, warum es gerade im Bereich von Gefäßverzweigungen oder anderen Abschnitten in der Arterie mit Turbulenzen zu Plaque-Ablagerungen kommt [116]. Meist jahrelang symptomlos können diese Läsionskerne, womöglich durch Entzündungsprozesse ausgelöst, aufbrechen und einen Blutpfropfen (Thrombus) bilden. Man spricht von einer Destabilisierung des Plaque, die zur Ruptur der Läsion führt. Dieser Thrombus kann lokal oder an verschiedenen Stellen innerhalb der Koronararterien zu Verengungen oder Verschlüssen (Stenosen) führen, wodurch das dahinter liegende Herzmuskel- (Myokard-)gewebe auf Grund von Mangeldurchblutung abstirbt: das akute Ereignis eines Myokardinfarktes ist eingetreten. Oft ist parallel zu diesem makrovaskulären Erkrankungsbild eine Perfusionsstörung der Kapillaren zu beobachten, die zusätzlich zu einer Minderversorgung und Schädigung des Myokardgewebes führen kann. Eine Kardiomyopathie kann auch unabhängig von arteriosklerotischen Veränderungen auftreten, ist aber ein Indikator für das individuelle kardiovaskuläre Risiko [117, 118].

## 3.2. Fall-Kontroll-Pilotstudie aus KORA

Um das entwickelte Dosimetriekonzept zur Herzdosis (siehe Kapitel 2) erproben und Aussagen zur Qualität und Praktikabilität treffen zu können, wurde eine Fall-Kontroll-Studie als Pilotstudie aufgestellt. Rekrutiert wurden Herzinfarktpatienten (Fälle) und Personen ohne diagnostiziertem Herzinfarkt (Probanden) basierend auf der Studienpopulation von KORA. Bereits im Vorfeld dieser Arbeit wurde von den Initiatoren das Votum der Ethikkommission der BLÄK eingeholt. Die während dieser Arbeit gesammelten personalisierten Daten wie Name, Anschrift, etc. wurden getrennt von den Auswertungsdaten gespeichert und eine Zuordnung erfolgte über eine pseudonymisierte Codierung. Die genau Konzipierung, der Verlauf der Studie und die Endresultate werden in diesem Kapitel erläutert.

### 3.2.1. Zielsetzung

Auf Basis des Patienten- und Probandenkollektivs aus Herzinfarktregister und Surveys wurde das Pilotprojekt zur Entwicklung einer Machbarkeitsstudie zur Erfassung des Zusammenhangs von Herzinfarkt und diagnostischer Strahlenexposition gegründet. Ziel war es, ein Design für eine Fall-Kontroll-Studie zu entwickeln, in der durch geeignete Befragungsmodelle sowohl die im vorherigen Kapitel genannten Risikofaktoren für Herzinfarkt als Einflussgrößen, als auch die retrospektive Strahlenanamnese erfasst werden und die sich dadurch ergebenden möglichen Korrelationen berechnet werden können.

Dabei stand neben der Erstellung des Fragebogens auch die Frage der logistischen Durchführbarkeit, der Teilnahmebereitschaft der Probanden und Patienten und letztendlich die Auswertbarkeit in Bezug auf Vollständigkeit und Richtigkeit der Aussagen der Befragten im Vordergrund. Die für den letzten Punkt vorgenommenen Validierungen über Hausärzte und Patientenakten stellten ebenfalls einen wichtigen Teil für diese Arbeit dar und setzten eine schriftliche Einverständniserklärung (EV) voraus, die im Vorfeld ebenfalls vorbereitet werden musste.

Des Weiteren bestand dieses dreijährige Projekt darin, mit Hilfe dosimetrischer Modelle die aus den Befragungen ermittelten Anzahlen und Arten von Strahlenexpositionen der verschiedenen diagnostischen Untersuchungen zu quantifizieren. Die Grundlagen wurden im ersten Teil dieser Promotionsarbeit behandelt, eine Zusammenführung von Anamnese und Dosimetrie erfolgt in diesem Kapitel.

### 3.2.2. Strahlenanamnese

Die Erstellung eines Fragebogens zur Anamnese von ionisierender, diagnostischer Strahlenexposition stellte sich als eine der größten Herausforderungen dieses Projektes dar. Es existieren bereits zahlreiche Studien mit Fragebögen zur Exposition von nicht ionisierender, wie beispielsweise Handy-, oder ultravioletter (UV) Strahlung (PubMed-Recherche mit Stichwort „Radiation Exposure Questionnaire“). Ergebnisse im Internet zum Thema 'klinischer Strahlenanamnese' beschränken sich auf ein paar wenige ärztliche Formulare, dessen Absichten auf die Erfassung möglicher vorhergehender Expositionen in der Untersuchungsregion oder auf eine Schwangerschaft abzielen. Die Bayerische Landesärztekammer (BLÄK) hat diesbezüglich ein Merkblatt verfasst, in welchem mit wenigen Fragen zu Röntgenuntersuchungen, Isotopenuntersuchungen oder Strahlen- /Isotopenbehandlungen eine Mindestanforderung zur Anamnese erbracht sein soll [119]. Dieses Formular soll von Ärzten unter Einforderung dazu benötigter Patientenakten ausgefüllt werden.

Der einzige gefundene ähnliche Befragungsansatz für ionisierende diagnostische Strahlung stammt aus Mainz, bei dem es um CT-Untersuchungen im Kindesalter ging [120]. Auf Grund der Thematik war der Fragebogen beschränkt auf CT-Dosimetrie und richtete sich direkt an die Praxen/Kliniken die die Untersuchung vornahmen. Aktuelle, ausführliche Befragungsmodelle, die sich an Patienten selbst richteten, waren nicht auffindbar, daher wurde ein innovatives Konzept zur Erfassung der (medizinischen) Strahlenanamnese bei Fällen und Kontrollen entwickelt.

Dabei gingen nicht nur medizinische Expositionen mit in die Befragung ein, sondern auch mögliche berufliche oder terrestrische, letztere verursacht durch häufige Flugreisen oder Aufenthalt in größeren Höhen. Dass Vielflieger gegenüber Nichtflieger bedeutend exponierter sind, zeigt allein die Tatsache, dass fliegendes Personal seit August 2003 dosisüberwacht und beim Strahlenschutzregister des BfS gemeldet wird. Wie man aus Abbildung 3.1 entnehmen kann steigt, entgegen des allgemeinen Trends einer Dosisreduktion innerhalb der beruflich Strahlenexponierten sowohl in der Medizin als auch außerhalb die jährliche Kollektivdosis beim Flugpersonal seit den ersten Aufzeichnungen und liegt weiter über den anderen Werten [39].

Zur Ermittlung der medizinisch verursachten, retrospektiven Strahlenexpositionen gab es vorweg zwei Punkte zu klären:

1. Einschluss relevanter radiologischer oder nuklearmedizinischer Untersuchungen oder Therapien: Es sollten sämtliche radiologische Untersuchungen erfasst werden, bei denen das Herz direkt oder zumindest teilweise im Strahlengang liegt beziehungsweise nuklearmedizinische Untersuchungen, bei denen auch ein Dosisabfall im Herz zu erwarten ist. Mit einbezogen wurden auch Interventionen wie Herzkatheteruntersuchungen oder in Herznähe erfolgte Strahlentherapien.

2. Zeitgeschichtliche Entwicklung der Medizin: Hierbei geht es speziell um radiologische Untersuchungs-/Therapiemethoden die zwar heutzutage veraltet sind, früher aber durchgeführt wurden wie beispielsweise die Lungenaufnahmen im Rahmen der deutschlandweiten Reihenuntersuchungen zum TBC-Screening oder Einstelltechniken bei Strahlentherapien die heute auf Grund eines besseren Wissensstands und Equipments überholt sind. Betrachtet wurden auch die Konsequenzen der ersten klinischen Verwendung von CTs oder MRTs in den 1980ern bzw. deren technische Entwicklung und die damit einhergehenden wachsenden Verwendungsmöglichkeiten dieser Geräte. Dabei spielte das MRT als eine mögliche Alternative zu den mit ionisierender Strahlung arbeitenden CTs eine Rolle.

Diese Faktoren konnten von der dosimetrischen Methodik umgesetzt werden. Das Strahleninterview musste so konzipiert werden, dass es beiden Anforderungen gerecht werden konnte und eine Auswertung, die Dosimetrie und Anamnese vereinte, möglich war.

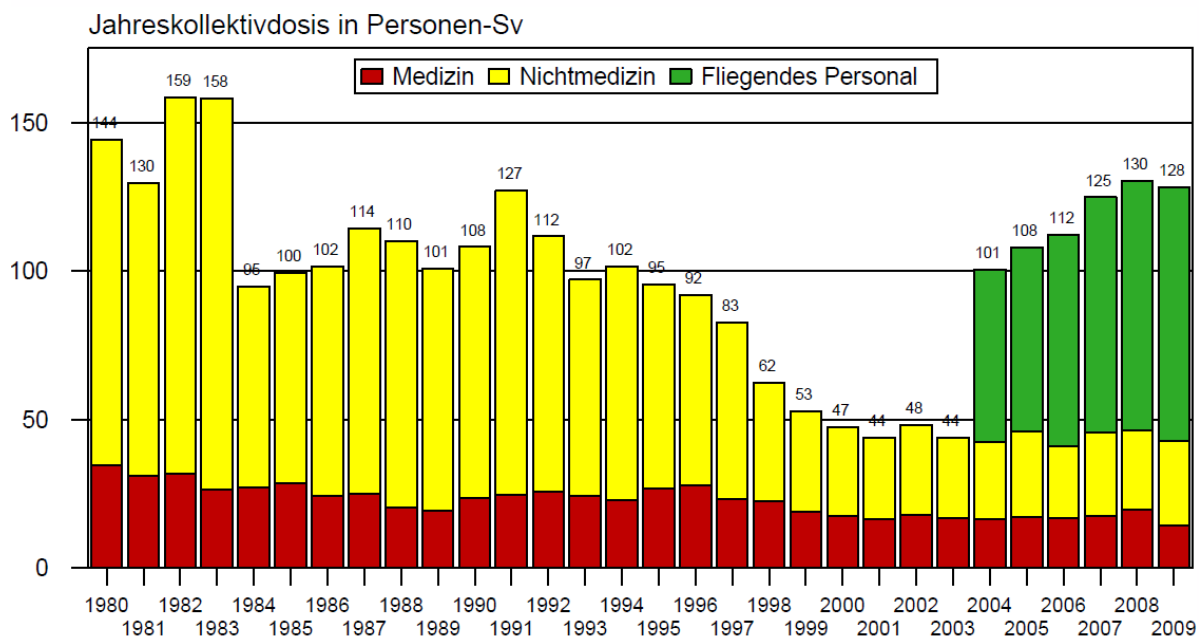


Abbildung 3.1.: Jahreskollektivdosis beruflich Strahlenexponierter (aus [39])



### 3.2.3. Studienpopulation

Da die retrospektive Anamnese für diagnostische Strahlenexpositionen und die sich daraus ergebende Organdosis für das Herz mit eines der Hauptziele dieser Arbeit ist, fiel die Wahl nicht allein aus Zeit- und Kostengründen auf eine Fall-Kontroll-Studie. Mit der KORA-Studienplattform in Augsburg steht neben dem fest etablierten Herzinfarktregister am Klinikum Augsburg auch das Studienzentrum in der Stadtmitte zur Verfügung, an dem Zufallsstichproben aus der Bevölkerung untersucht werden. Damit bietet es eine ideale Grundlage für die Rekrutierung von Fällen und Kontrollen: Neu diagnostizierte Herzinfarktpatienten aus dem Einzugsgebiet werden unmittelbar nach Einlieferung im Klinikum im Herzinfarktregister erfasst und können so direkt als Fall aufgenommen werden. Damit kann vermieden werden, dass sich ein verfälschtes Ergebnis ergibt, wenn überwiegend Langzeitüberlebende rekrutiert werden. Erklären sich diese Patienten durch eine ausführliche Einverständniserklärung (EV) schriftlich zur Teilnahme an dem KORA-Projekt bereit, werden diese von Krankenschwestern persönlich mit Hilfe eines standardisierten Befragungsbogens befragt. Dabei werden zum einen Risikofaktoren wie beispielsweise Hypertonie und Diabetes erfasst, zum Anderen geht es um das akute Ereignis um Ort, Zeit, Vormedikation oder sonstige Details zu dokumentieren.

Dank regelmäßig durchgeführter populationsbasierter Querschnitts- und Followup- Untersuchungen von Augsburger Probanden im KORA-Studienzentrum können Kontrollen in die Studie aufgenommen werden. Bei diesen Personen kann einerseits eine vorhergehende Herzinfarkterkrankung ausgeschlossen werden und andererseits erfolgt deren Auswahl per Zufallsprinzip mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes, so dass die Stichprobe als repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung angesehen werden kann. Dieser populationsbasierte Ansatz (vergleiche dazu [121]) erfüllt zudem den Punkt der Vergleichbarkeit zwischen Fällen und Kontrollen, da beide Gruppen aus freiwilligen Teilnehmern bestehen und aus der gleichen Studienregion stammen.

In dieser Arbeit wurde ein Gruppen-Matching angestrebt, um eine bestmögliche Gleichverteilung in Bezug auf die Variablen Alter und Geschlecht zu erzielen. Mit dem populationsbasierten Kontroll-Kollektiv und der konsekutiven Rekrutierung der Herzinfarktpatienten als Fälle sollte einem möglichen Selektionsbias entgegenwirkt werden.

### 3.3. Methoden

Gemäß den Vorüberlegungen wurden in mehreren Schritten die Zielvorgaben dieses Pilotprojekts erfüllt, wobei im Folgenden die epidemiologischen Gesichtspunkte genauer erörtert werden. Realisiert werden sollte ein praktikables Befragungsmodell zur Erfassung der Strahlenexposition und bereits etablierten Risikofaktoren für eine KHK sowohl für Fälle als auch Kontrollen. Bei beiden Gruppen wurden den Personen durch persönliche, teilweise auch telefonische, Interviews identische Fragen gestellt und von dem Interviewer erfasst. Durch eine schriftlich eingeholte, ausführliche EV wurde zusätzlich die Erlaubnis zur Einsicht in relevante Patientenakten zur Validierung der Selbstangaben gegeben. Dieses Konzept wurde in mehreren Etappen entwickelt und realisiert.

#### 3.3.1. Ein-/Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Für die Planung einer solchen Studie muss vorweg genau definiert sein welche Personen als Fälle beziehungsweise als Kontrolle in Frage kommen. Daher wurden im Konsens mit der Studienleitung am HMGU und Herzinfarktregister die Auswahlkriterien abgesprochen. Ein absolutes Ausschlusskriterium stellte für beide Gruppen die Verweigerung der Teilnahme oder das Abbrechen des Interviews, sowie die Verweigerung einer unterschriebenen EV dar.

**Fälle** Das hauptsächliche Einschlusskriterium war die klinische Manifestation eines akuten Herzinfarktes und die stationäre Aufnahme in das Klinikum Augsburg im Zeitraum März 2010 bis Mai 2011. Des Weiteren war eine Registrierung in das Herzinfarktregister und eine Überlebenszeit von mindestens 24 Stunden erforderlich. Die obere Altersgrenze für einen Einschluss beziehungsweise für eine Befragung lag bei 65 Jahren, da mit steigendem Alter ein größerer Informationsbias in Kauf zu nehmen wäre und auch die retrospektive Strahlenanamnese sich umso schwieriger gestaltet, je weiter zurück sie in der Vergangenheit liegt. Als Endpunkt für die Befragung wurde die Hospitalisierung auf Grund des Herzinfarktes zum Zeitpunkt der Befragung definiert. Mit eingeschlossen wurden daher vorerst auch Reinfarktpatienten, wobei Anzahl und Zeitpunkte der vergangenen Infarkte genau dokumentiert wurden. Fälle mit einer akuten oder in der Vergangenheit erfolgten Strahlentherapie, bei der, wie bereits erwähnt, die Strahlendosis für das Herz weit über die einer diagnostischen steigen kann, wurden ebenfalls rekrutiert. Die anschließende Auswertung sollte zeigen, ob oder wie groß der Effekt durch Ein-/oder Ausschluss von Reinfarkten oder Strahlentherapiepatienten sichtbar ist.

**Kontrollen** Die Rekrutierung von Kontrollen erfolgte parallel zur Rekrutierung und Befragung der Fälle während einer laufenden populationsbasierten Studie im KORA-Studienzentrum Augsburg von Juni-November 2010. Ausgewählt wurde diese Studie, da sie einerseits zeitlich zur Projektplanung passte und andererseits die Altersgrenze für Studienteilnehmer bei 65 Jahren lag. Ferner sollte die Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontrollen in etwa derjenigen der Fälle entsprechen. Eine Abschätzung beziehungsweise Orientierung erfolgte gemäß den Hospitalisierungs-Raten für Herzinfarkt-Morbidität der Einwohner in Augsburg veröffentlicht durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([101], Stand 31. Januar 2009). Ein in der Vergangenheit diagnostizierter Herzinfarkt war Ausschlusskriterium bei den Kontrollen, dagegen wurden in diese Gruppe sowohl ehemalige Strahlentherapie-Patienten, als auch Schlaganfallpatienten aufgenommen.

### 3.3.2. Fragebogendesign und Erhebungsinhalte

Mit Hilfe des Fragebogens sollten primär die individuelle Strahlenanamnese von Fällen und Kontrollen möglichst genau erfasst und zudem die allgemein anerkannten Risikofaktoren für Herzinfarkt mit erhoben werden. Auf Grundlage dieser gegebenen Kohorte und auf Basis des bereits bestehenden Fragebogens des Herzinfarktregisters wurde zunächst ein für die Strahlenanamnese angepasster Ergänzungsfragebogen für die Fälle entwickelt, für die Kontrollen wurden anschließend beide Fragebögen zu einem Interviews zusammengefasst. Mit dem Input erfahrener Statistiker/Epidemiologen wie Prof. Blettner aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) aus Mainz, Dr. Meisinger KORA-Herzinfarktregister in Augsburg und Prof. Wichmann Helmholtz Zentrum in München-Neuherberg entstand somit ein dreiteiliger Fragebogen bestehend aus einem personenbezogenen Teil, der Strahlen- und der klinischen Anamnese. Die für die Auswertung letztendlich wesentlichen Punkte werden im Folgenden kurz zusammengefasst, der komplette Befragungsbogen befindet sich im Anhang ab Seite 175.

#### 3.3.2.1. Allgemeine und klinische Anamnese

In dem ersten Teil wurden Geschlecht und Alter, aber auch Angaben bezüglich des momentanen und des vorhergehenden Hausarztes, sowie die Anzahl der Jahre wie lang diese Praxis besucht wird oder wurde, erfasst. Der Schwerpunkt dieses Interviewteils lag bei der Erfassung der im Abschnitt 3.1.1 erwähnten Risikofaktoren, die im Bezug einer Analyse des strahlenbedingten Herzinfarktes als sogenannte Confounder (beziehungsweise als Covariablen) mit einbezogen werden müssen. Dazu zählten Fragen zum Vorliegen folgender Krankheitsbilder wie Angina Pectoris (AP), Hypertonie, erhöhte Blutfette, Diabetes und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) inklusive dem Alter oder Jahr der Erstdiagnose.

Dabei wurde, wenn möglich, nach dem zeitlichen Anfang der Medikation gefragt. Fälle wurden neben der Frage nach einem oder mehreren erlittenen Schlaganfällen zusätzlich nach der Anzahl vorhergehender Herzinfarkte befragt. Da laut der INTERHEART-Studie psychosoziale Faktoren nach Rauchen und Fettstoffwechselstörungen eines der Hauptgründe für eine Risikoerhöhung sind [109] und auch in dem KORA-Fragebogen danach gefragt wird, wurde sowohl der Beziehungsstatus, als auch die Schul- und Berufsausbildung und die berufliche Laufbahn erfragt. Die Frequenz körperlicher Aktivität innerhalb der letzten Jahre vor der Befragung und im Alter von 20 Jahren wurden ebenfalls erhoben.

Ein wichtiger Bestandteil der Erhebung war die Raucheranamnese, in der Angaben zum aktuellen und vergangenen Rauchverhalten, sowie zum Passivrauchen gemacht werden sollten. Um zwischen Nie- oder Nichtraucher beziehungsweise regelmäßigen oder gelegentlichen Rauchern zu unterscheiden erfolgte die Fragestellung nach den Definitionen des Robert Koch-Instituts [122]. Gemäß diesen Vorgaben wird ein gegenwärtiger Raucher dann als solcher eingestuft, wenn dieser mehr als eine Zigarette pro Tag, mindestens fünf pro Woche oder mindestens eine Packung im Monat raucht, ein Gelegenheitsraucher, wenn dieser unter diesem Pensum ist und ein Nieraucher, wenn dieser weder gelegentlich noch einmal in seinem Leben innerhalb eines halben Jahres mehr als 400 Zigaretten geraucht hat. Die Erfassung der (zeitlich variablen) Zigarettenanzahl diente zur Berechnung von sogenannten Packungsjahren (20 konsumierte Zigaretten pro Tag für die Dauer eines Jahres ergeben ein Packungsjahr). Da das Passivrauchen quantitativ kaum erfassbar ist, wurde nach dem subjektiven Eindruck eines sogenannten Verqualmtheitsgrades im Elternhaus während der Kindheit, im jetzigen Haushalt und am Arbeitsplatz gefragt.

### 3.3.2.2. Strahlenanamnese

Zur Quantifizierung der Strahlenexposition wurden vorweg berufliche Strahlenexpositionen erfragt, dabei wurden auch vorerst nicht offensichtliche beziehungsweise eventuell auch gar nicht bekannte Expositionen mit einbezogen, wie es beispielsweise bei Berufen im Bergbau, in Heilbädern oder beim Flugpersonal der Fall ist.

Ein weiterer wichtiger Punkt war die Strahlenexposition auf Grund der Lungenaufnahmen bei TBC-Reihenuntersuchungen, die von 1939 bis 1983 beziehungsweise in manchen Berufsbranchen bis zum Jahr 2000 bundesweit stattgefunden haben (Informationen sind aus persönlichen Gesprächen mit Dr. Roth, Gesundheitsamt Augsburg). Seit Juli 1953 war der Erlass über die Durchführung der Reihenuntersuchungen in Bayern gesetzlich verankert (Gesetz über Röntgenreihenuntersuchungen vom 6. Juli 1953 BayRS 2126-2-A) und beinhaltete Röntgenuntersuchungen an Schulen und Arbeitsplätzen oder in mobilen Röntgenbussen, die von Ortschaft zu Ortschaft gefahren sind. Dies war einerseits stark abhängig von dem Bundesland und den gesetzlichen Gegebenheiten beziehungsweise auch dem Equipment und den geographischen Verhältnissen in denen die einzelnen Personen aufgewachsen sind.

Die somit oft sehr unterschiedliche, individuelle Anzahl der Teilnahmen an diesen Untersuchungen kann allein durch gezieltes Fragen ermittelt werden, da Recherchen in den Archiven der einzelnen Gesundheitsämter äußerst zeitintensiv und personalaufwändig wären.

Der größte Bereich der Dosisermittlung betrifft den Bereich der medizinischen Diagnostik. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass jeder Patient zum Einen sich an jede Untersuchung erinnern kann, oder diese gar mitbekommen hat (beispielsweise Trauma-Patienten) beziehungsweise zum Anderen genau verifizieren kann welche Art der Diagnostik erfolgt ist (vergleiche Unterscheidung MRT und CT), wurde die Fragestellung so gewählt, dass eine Ermittlung der Dosis über verschiedene Wege möglich ist. Konkret bedeutet das, dass zunächst gezielt nach Krankenhausaufenthalten wegen schwerer Krankheiten oder Unfällen gefragt wurde, gestützt auf der Vermutung, dass solche Ereignisse jedem Menschen im Gedächtnis bleiben. Im weiteren Verlauf der Befragung wurden gezielt Fragen zu einzelnen Untersuchungen gestellt, so dass letztendlich folgende Punkte zu einer gesamten Dosiserfassung für ionisierende Strahlung bei den Fällen und Kontrollen führen sollten:

1. berufliche Strahlen-Expositionen
2. häufige (Übersee-)Flugreisen
3. Teilnahme an Röntgenreihenuntersuchungen
4. (mögliche) radiologische Untersuchungen bei Krankenhausaufenthalten
5. konventionelle Röntgenaufnahmen im Brustbereich (mit und ohne KM)
6. CT-Untersuchungen im Oberkörperbereich
7. Herzkatheter Untersuchungen
8. nuklearmedizinische Untersuchungen
9. Strahlentherapien

Für jeden dieser Teilpunkte wurde neben der Strahlenart (Alpha  $\alpha$ , Beta  $\beta$ , oder Gamma  $\gamma$ ) soweit möglich Ort (Stadt beziehungsweise Krankenhaus), Zeit (Alter oder Jahr) und Grund der Strahlenexposition erfasst. Die dabei möglichen Fehlerquellen werden im Kapitel 3.4, die sich daraus ergebende Personendosis ab Kapitel 2.4 erörtert.

Ein für folgende Studien relevanter Punkt ist die Diskussion um die Einsicht in den Röntgenpass. Laut dem Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) sind Ärzte und Institute nach §28 Absatz 2 RöV (Röntgenverordnung) dazu verpflichtet auf Wunsch den Patientinnen und Patienten einen solchen auszuhändigen [123]. Bei einer Testbefragung vor der eigentlichen Studie und auch im Verlauf dieser hatte es sich aber gezeigt, dass weniger als 2 % aller Befragten im Besitz eines solchen Passes sind. Selbst bei dem Vorliegen eines solchen Passes kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass manche Untersuchungen aus diversen Gründen nicht eingetragen wurden. Somit ist die Aussagekraft eines Röntgenpasses sehr fraglich und daher wurde dieser Punkt für die endgültige Interviewversion gestrichen.

### 3.3.3. Validierung der Selbstangaben über Hausärzte und Patientenakten

Die Nachteile einer Fall-Kontroll-Studie liegen wie bei allen retrospektiven Studien in einer eventuell mangelhaften Datenqualität, was das gesamte Konzept in Frage stellen kann. Dieses Problem gilt es durch Validierung der Selbstangaben der Studienteilnehmer zu umgehen. Dank der von jedem Teilnehmer eingeholten EV bestand die Zustimmung zur Einsicht in Patientenakten und zur Entbindung behandelnder Ärzte von deren Schweigepflicht, insofern es um relevante Information zu dieser Studie ging. Aus den Daten des Herzinfarktregisters beziehungsweise des Studienzentrums, zusammen mit den von den Fällen beziehungsweise Kontrollen eingeholten Informationen konnten somit die jeweiligen (zum Zeitpunkt der Befragung und die vorhergehenden) Hausärzte ermittelt werden. Dadurch, dass für jede der im vorigen Abschnitt erfragte Untersuchung ebenfalls der Ort erfragt wurde, war zudem eine Validierung über die Krankenakten der einzelnen Krankenhäuser möglich. Selbstverständlich traten auch hierbei Schwierigkeiten auf, wenn sich die Befragten nicht oder falsch erinnerten oder Hausärzte beziehungsweise Krankenhäuser ihre Teilnahme verweigerten. Hinzu kommt außerdem, dass der Zeitaufwand für eine exakte Recherche sehr groß ist, entsprechend der Anzahl der Studienteilnehmer an Umfang zunimmt und daher mit einkalkuliert werden muss. Aus diesen Gründen wurden in dieser Studie zur Validierung von zufällig ausgewählten 25 % der Fälle und Kontrollen jeweils die aktuellen und, wenn möglich, auch die ehemaligen Hausärzte kontaktiert. Die Auswahl erfolgte durch eine dritte Person entsprechend der Größenverhältnisse der jeweiligen Untergruppen (Altersklassen und Geschlecht). Der Kontakt mit den Hausärzten wurde mit Hilfe der Adressdatei des Studienzentrum Augsburg telefonisch hergestellt, um nach Zusage einen Kurzfragebogen per Faxanfrage zu schicken.

Des Weiteren erfolgte für alle Teilnehmer eine Validierung über deren Patientenakten aus dem Zentralklinikum Augsburg beziehungsweise dem Klinikum Augsburg Süd in Haunstetten, insofern Behandlungen in diesen Häusern angegeben wurden. Digitalisiert oder über Aktenanforderung aus dem Patientenarchiv war eine Rückverfolgung bis zum Gründungsjahr des Klinikum Augsburg im Jahr 1981 möglich. Folgende Unterlagen wurden zur Recherche gesichtet:

**Arztbriefe** Entlassungsbriefe haben sich als sehr informativ herausgestellt, da einerseits die zeitliche Krankheitsgeschichte der Patienten zusammengefasst ist, was für eine Validierung zu (vorhergehenden) Untersuchungen auch in anderen Krankenhäusern wichtig war. Andererseits wurden dort alle erfolgten (Röntgen-) Untersuchungen innerhalb des jeweiligen Aufenthaltes aufgezählt. Von einer Vollständigkeit kann aber nicht ausgegangen werden, aber es konnten die Anzahl, Gründe und Datierungen der Aufenthalte und krankheitsbedingte Untersuchungen eingeschlossen werden.

**Untersuchungsaufzeichnungen** Seit dem Jahr 2003 werden sämtliche Aufenthalte im Klinikum in dem elektronischen Datenbanksystem ORBIS gespeichert, was, neben der Einsicht der Arztbriefe ermöglicht, alle durchgeführten Untersuchungen in einer Verlaufsschönung nach zu vollziehen. Dadurch war eine lückenlose Erfassung der diagnostischen Maßnahmen möglich.

**OP-Verläufe** In den Aufzeichnungen der Anästhesie standen wertvolle Informationen zu Größe und Gewicht der Patienten, sowie der Vermerk, wenn ein Röntgenthorax als präoperative Maßnahme erfolgt ist. Für gewisse operative Eingriffe hauptsächlich in der Herzchirurgie oder bei bekannten/vermuteten Risikofaktoren wie beispielsweise einem pathologischen Auskultationsbefund, einer Dyspnoe oder Angina Pectoris unter leichter Belastung oder einer vorliegenden Thoraxerkrankung (entnommen aus den Prämedikationsanforderungen der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Klinikum Augsburgs, Stand 26.04.2011) wird auch heute noch eine Thoraxaufnahme gemacht um das Narkoserisiko einzuschätzen. In den Orientierungshilfen der SSK (genauere Erläuterung folgt auf Seite 118) werden die präoperative Thoraxaufnahme zudem als Primäruntersuchung für Patienten ab einem Alter von über 55 Jahren (Nichtraucher) beziehungsweise 45 Jahre (Raucher) empfohlen, was jedoch von den Empfehlungen mehrerer anästhesiologischer Verbänden abweicht, die eine feste Altersgrenze ablehnen [124, 125, 126]. Bis vor etwa 15 bis 20 Jahren ist davon auszugehen, dass die Thoraxaufnahme grundsätzlich noch ein routinemäßiger Bestandteil der OP-Vorbereitung war (persönliche Gespräche mit leitendem Anästhesisten).

**Bestrahlungspläne** Falls ehemalige Strahlentherapiepatienten befragt wurden, die in der Haus-eigenen Strahlentherapie eine Behandlung erhielten, wurde der archivierte Bestrahlungsplan angefordert. Mit Hilfe des dreidimensionalen CT-gestützten Planungssystems konnten somit die individuellen Bestrahlungsfelder und die sich dadurch ergebende Strahlenexposition des Herzens rekonstruiert werden.

### 3.3.4. Statistische Analyse

Die Befragungen wurden von einer Person (der Doktorandin) durchgeführt, erfolgten in schriftlicher Form auf ausgedruckten Fragebögen und mussten für die Auswertung digitalisiert werden. Dazu wurde eine Datenbank mit dem Softwareprogramm Microsoft Access 2007 erstellt, welche so konzipiert wurde, dass über eine dem Fragebogen entsprechende Oberfläche eine direkte Eingabe bei der Befragung möglich war (vergleiche Abbildung 3.2).

**Abbildung 3.2.:** Datenbankoberfläche entwickelt mit MS Access 2007 zur direkten Digitalisierung des Interviews. Auf mehreren Registerseiten konnte somit der Interviewbogen identisch zur Papierform konstruiert werden.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SAS (Statistical Analysis System) verwendet. Dieses Programm bietet umfassende Testmöglichkeiten an und lässt neben einer vollständigen deskriptiven auch eine induktive Statistik zu. Zudem ist es kompatibel mit Microsoft Office, so dass auf einfache Weise die im Zuge der Digitalisierung erstellten Access-Datenbanken übertragen werden können. Genauso gut lässt sich umgekehrt aus einer SAS-Datenbank eine Excel-Liste für kleinere Auswertungen oder als Datensicherung erzeugen.

Die Auswertung erfolgte unter Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen innerhalb der Fall- und Kontrollgruppe, der Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der Einzelvariablen, wobei auch die in der Befragung erhobenen Daten zu den klassischen Risikofaktoren mit eingeschlossen wurden und sowohl auf die Verteilungsform als auch auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Fällen und Kontrollen getestet wurden.

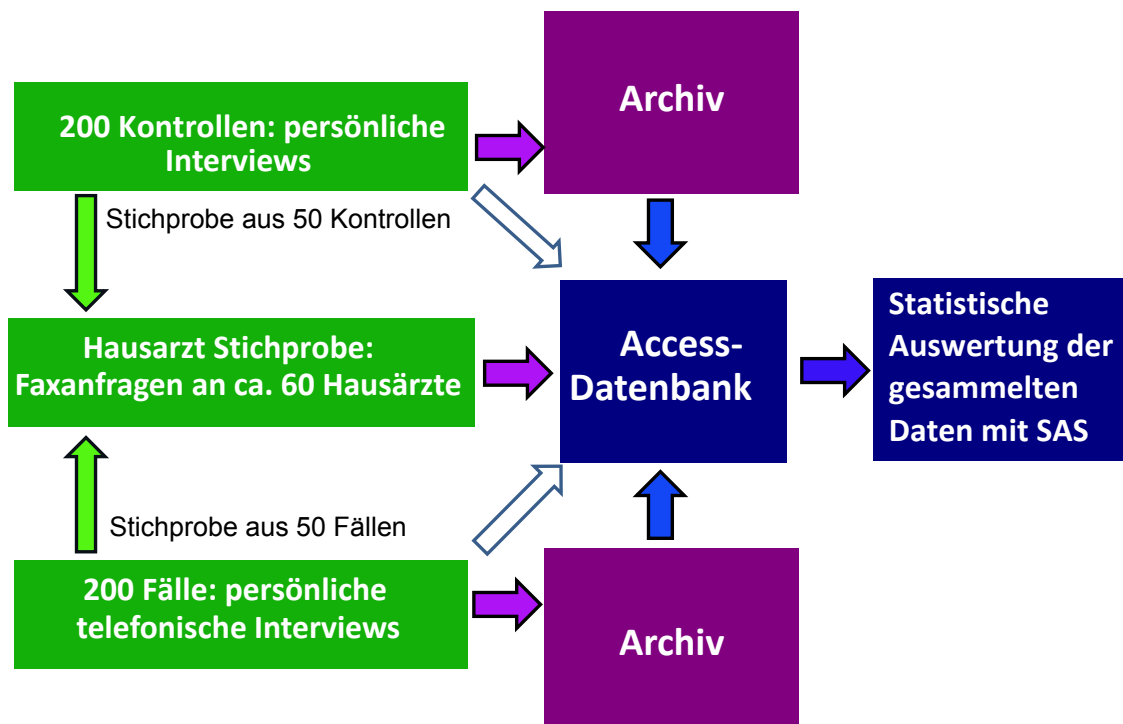


Zur Beantwortung der Frage nach Unabhängigkeit der qualitativen Merkmale (vor allem bei persönlicher und klinischer Anamnese) zwischen den Fällen und Kontrollen (Nullhypothese) wurde, wenn nicht anders erwähnt, der  $\chi^2$ -Test nach Pearson durchgeführt mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$ . Für einen Unabhängigkeitstest bei Zellohäufigkeiten  $\leq 5$  wurde der exakte Test von Fisher verwendet. Bei quantitativen Zielgrößen wurde entsprechend der Verteilung das Testverfahren gewählt: t-Test für normalverteilte Variablen, sonst Wilcoxon-Test. Da Kontrollen und Patienten einander gegenübergestellt wurden, war von unabhängigen Stichproben auszugehen, die größtenteils keine normalverteilte Variablen aufzeigten.

Bei der Auswertung der Strahlenanamnese war zu erwarten, dass auch hier keine normalverteilten, aber quantitative Variablen vorzufinden waren (entsprechend der Erwartung langen rechtsschiefe Verteilungen mit einem Maximum bei kleinen Dosiswerten für das Herz vor). Daher wurde als Teststatistik der U-Test von Mann und Whitney (Wilcoxon für unabhängige Stichproben) gewählt. Eine logarithmische Transformation der Originaldaten um eine angenäherte Normalverteilung zu erhalten war nicht möglich.

Die multiple Analyse zum Einschluss der klassischen Risikofaktoren als sogenannte Covariablen erfolgte durch eine logistische Regression, die klassische Methode bei einer Fall-Kontroll-Studie und bei dem Vorliegen von Binärdaten (Codierung mit 0 und 1). Zunächst wurde auf Linearität der Dosisvariable getestet, wobei sich gezeigt hat, dass der Effekt der Strahlenexposition linear in das Modellierungssystem eingeht (eine quadratische und kubische Modellierung erzielten keine bessere Güte und waren auch nicht statistisch signifikant).

Als zweiter Schritt erfolgte eine Variablenselektion durch Rückwärtselimination, um diejenigen Faktoren, die multivariat keinen Einfluss auf die Zielgröße haben, auszuschließen. Weiterhin wurde in einem zweiten Modell statt der kontinuierlichen eine dichotome Dosisvariable als Zielgröße verwendet und mit den gleichen Covariablen zusammen analysiert. Die daraus jeweils erhaltenen Chancenquotienten (Odds Ratio, OR) stellen das Assoziationsmaß für das Vorliegen eines (erhöhten) Risikos dar, sich nach einer Strahlenexposition in der Gruppe der Patienten zu befinden. Eine Odds ist der Quotient aus Wahrscheinlichkeit und Gegenwahrscheinlichkeit und die Odds ratio entsprechend das Verhältnis zweier Odds. Angaben zum relativen Risiko RR sind bei Fall-Kontroll-Studien nicht möglich, eine Annäherung zum OR geht nur bei seltenen Ereignissen.



**Abbildung 3.3.:** Grafische Darstellung des Befragungsschemas mit Validierungen über Hausärzte (von jeweils 50 Fällen und Kontrollen) und Patientenarchiv des Klinikum Augsburg. Der ungünstige Fall ohne Validierung der Selbstangaben über Hausärzte oder Archiv (dargestellt durch weiße Pfeile) sollte vermieden werden. Die elektronische Datenverarbeitung erfolgte über eine Accessdatenbank, die mit SAS ausgewertet werden konnte.

## 3.4. Ergebnisse der Fall-Kontroll Pilotstudie

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse aus der statistischen Auswertung der Fall-Kontroll-Studie zusammengefasst. Vorweg werden die Ergebnisse die im Sinne der Machbarkeit für ein größeres Studiendesign erzielt werden konnten gezeigt. Dazu zählt die Beteiligung bei Fällen, Kontrollen und Hausärzten, sowie weitere Möglichkeiten zur Validierung für die Selbstangaben zur Strahlenanamnese. Die deskriptive und explorative Statistik bezieht sich anschließend auf die Auswertung der klassischen Risikofaktoren als Covariablen für eine KHK aus dem personenbezogenen Teil und der klinischen Anamnese der Befragung. Für die Auswertung der Strahlenanamnese werden die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie mit denen der Dosimetrie aus dem ersten Teil dieser Arbeit vereint.

### 3.4.1. Ergebnisse zur Datenerhebung

Der Zeitraum der Befragungen war für die Fälle am Klinikum Augsburg von Mai 2010 bis Juni 2011. Die Kontrollen wurden von Juli 2010 bis Oktober 2010 im Rahmen einer Studie zur Lungenfunktion (LuFu), eine bevölkerungsbasierende Querschnittsstudie, im Studienzentrum Augsburg interviewt. Dabei ergab sich ein Gesamtkollektiv von insgesamt 400 Personen (200 Fälle und 200 Kontrollen). Die nach Alter und Geschlecht stratifizierte Verteilung verglichen mit dem Sollwert aus den Hospitalisierungsraten ist in Tabelle 3.1 dargestellt. Prinzipiell spiegelt die Fallbefragung die Verteilung gemäß Alter und Geschlecht aus der statistischen Erhebung von dem Jahr 2009 wider. Das mittlere Alter lag bei den Fällen sowohl für die Frauen als auch für die Männer bei 55 Jahren (der Median lag bei 57 beziehungsweise 55 Jahren), bei den Kontrollen ergab sich ein ähnlicher Wert von 57 Jahren für die Frauen (Median 57 Jahre) und 55 Jahren für die Männer (Median 55 Jahre).

	Soll		Kontrollen		Fälle	
	Geschlecht		Geschlecht		Geschlecht	
Altersgruppe	m	w	m	w	m	w
<50	32	7	39	11	34	9
50-54	27	8	32	12	44	12
55-59	44	11	31	15	39	7
60-64	56	15	37	23	39	16
Gesamt	159	41	139	61	156	44
	200		200		200	

**Tabelle 3.1.:** Verteilung nach Alter und Geschlecht innerhalb der Fall- und Kontrollgruppen nach Abschluss der Befragungen (Sollwert nach Morbiditätsverteilung gemäß Hospitalisierungsraten, Stand Jahr 2009, [101]).

#### 3.4.1.1. Beteiligung an den Befragungen

Von den stationär befragten Fällen haben nur sehr wenige und wenn dann aus gesundheitlichen Gründen eine Teilnahme an der Befragung abgelehnt, bei den Kontrollen waren hauptsächlich Zeitmangel ausschlaggebend, da viele während der Arbeitspause an den Untersuchungen im Studienzentrum teilgenommen hatten, aber insgesamt wurde das Interview gut aufgenommen. Die Abweichung bei den Kontrollen mit etwa 10 % mehr Frauenanteil lag daran, dass deutlich mehr Frauen an der Studie im Studienzentrum teilgenommen hatten und eine größere Bereitschaft zur Teilnahme zeigten. Positiv anzumerken sei an dieser Stelle, dass trotz eines im Schnitt 30 Minuten dauernden Interviews die Beteiligung sehr hoch war und kein Interview abgebrochen werden musste. Die Ursache des sich über ein Jahr hinziehenden Befragungszeitraums lag nicht etwa an einer mangelnden Teilnahmebereitschaft sondern daran, dass die Fallzahlen der Herzinfarktpatienten im Alter von unter 65 geringer als erwartet waren, schon früher als erwartet entlassen worden sind, oder die Interviews aus anderen nicht beeinflussbaren Gründen verpasst wurden. Eine Lösung bestand in telefonischen Interviews, wodurch 36 Fälle und 1 Kontrolle befragt werden konnten (für die Kontrollen war eine telefonische Befragung im Allgemeinen nicht notwendig). 27 weitere Fälle wurden erfolglos kontaktiert, wobei 2 bereits verstorben waren, bei anderen 2 Verständigungsprobleme ein Interview verhinderten, wiederum 2 keine telefonischen Auskünfte geben wollten und die restlichen Personen auch durch wiederholte Versuche einer Kontaktaufnahme nicht erreichbar waren. Ein Fall hat die per Postweg zugesandte EV (mit frankiertem Rücksendeumschlag) nicht zurück geschickt, ansonsten war auch hier die Beteiligung bei den Personen die erreicht werden konnten sehr positiv. Wobei oft mehrmals nachgefragt werden musste, bis die EV teilweise auch erst nach mehreren Wochen zurück kam.

#### 3.4.1.2. Beteiligung der Hausärzte bei der Validierung

Für jeweils 52 Fälle und Kontrollen wurden die aktuellen Hausärzte kontaktiert, was einer Anzahl von 48 Ärzten entsprach. Bei 10 Ärzten waren sowohl Fälle, als auch Kontrollen Patienten, wobei pro Hausarzt maximal 5 Personen als Patient gemeldet waren. Von diesen 48 Ärzten haben 4 die Teilnahme verweigert, ein Arzt konnte mehrmals nicht erreicht werden und ein weiterer hatte zwar zugesagt, aber auch nach mehrmaliger Nachfrage das Antwortfax nicht zurückgeschickt. Insgesamt ergibt sich dadurch eine Hausarztbeteiligung von etwa 87 %, für 89 % der 104 Patienten wurde ein ausgefülltes Antwortfax zurück geschickt (für zwei Personen konnte der Hausarzt auf Grund von Falschinformationen nicht richtig zugeordnet werden). Die Rücksendedauer betrug im Schnitt 20 Tage, wobei die längste Wartezeit circa 5 Monate betrug, die kürzeste wenige Stunden, wobei sich nicht gezeigt hat, dass die Anzahl der Patienten eine Rolle spielt. Bei etwa der Hälfte der Hausärzte erfolgte die Rückantwort erst nach mehrmaliger telefonischer Nachfrage.

Zwei der Hausärzte erlaubten eine Einsicht in die Patientenakten, so dass durch einen persönlichen Besuch die erforderlichen Angaben ermittelt werden konnten.

Die Auswertung der zurückgefaxten Fragebögen deckte die Problematik, die mit dieser Validierungsmaßnahme verbunden ist auf. Wurde der Hausarzt erst seit kurzer Zeit oder sehr selten aufgesucht (letzterer Punkt ging durch die Befragung nicht hervor), so musste damit gerechnet werden, dass die Angaben des Hausarztes zum Raucherstatus und zu bekannten Vorerkrankungen nicht dem aktuellen Status entsprachen. Es kam auch vor, dass ein bekennender Raucher vom Hausarzt als Nichtraucher angegeben wurde, was eher mit der Unkenntnis des Hausarztes als mit einer Falschaussage des Befragten zu interpretieren ist. Für privatversicherte Patienten besteht keine Überweisungspflicht durch den Hausarzt und daher wurde von den befragten Ärzten oft angegeben, dass keine Angaben zu radiologischen oder nuklearmedizinischen Untersuchungen vorlagen. Die Motivation und der aufgebrachte Zeitaufwand der Hausärzte spiegelte sich in den ausgefüllten Fragebögen wider, wodurch anzuzweifeln ist, dass mit dieser Validierungsmethode eine Vollständigkeit der Untersuchungserfassung für die einzelnen Patienten möglich ist.

#### 3.4.1.3. Zusätzliche Validierungsmöglichkeiten

Informationen zu Vorerkrankungen und deren Erstdiagnosen konnten aus den Patientenakten des Klinikarchivs entnommen werden. Insofern der Studienteilnehmer vor der Befragung jemals im Klinikum Augsburg stationär oder ambulant behandelt wurde, war eine Rekonstruktion der vorhergehenden Krankheitsgeschichten meistens sehr genau möglich, da beispielsweise in Arztbriefen Diagnosen und Behandlungen auch von anderen Häusern erfasst werden. Erkrankungen, die radiologische Untersuchungen mit sich bringen, was wiederum sehr häufig der Fall ist, wurden im Rahmen der Strahlenanamnese automatisch erfasst und validiert, was im folgenden Abschnitt beschrieben wird.

Bei der Strahlenanamnese zeigte sich ein erwartetes allgemeines medizinisches Laienwissen bezogen auf die Diagnosetechniken, was besonders in Bezug auf die Verwechslung zwischen CT und MRT hervorzuheben ist. Oft konnten auch nur Angaben zum Zeitpunkt, Ort und Grund eines Krankenhausaufenthaltes gemacht werden, die diagnostischen Verfahren und Anzahl der Untersuchungen waren entweder nicht bekannt oder sind in Vergessenheit geraten. Aus diesen Gründen wurde nach zusätzlichen Validierungsquellen gesucht, die im Folgenden in einer aufsteigenden Reihenfolge nach ihrer Aussagekraft vorgestellt werden.

**Röntgenpass** Wie bereits erwähnt, besteht durch die RöV die Verpflichtung der Ärzte und Institute den Patienten auf Wunsch einen Röntgenpass auszuhändigen. Bei einer Testbefragung haben jedoch weniger als 2 % angegeben, einen Röntgenpass zu besitzen und bei der eigentlichen Befragung hatten drei Personen, also weniger als 1 % einen Röntgenpass. Prinzipiell ist dieser Pass eine gute Methode zur Überprüfung der Art und des Zeitpunktes der diagnostischen Maßnahme (beispielsweise ob CT oder MRT), es muss

aber berücksichtigt werden, dass der Pass nicht das Vollständigkeitskriterium erfüllt, insofern er nicht sorgfältig geführt wird und auch keine Dosisangaben enthält. Würde der Röntgenpass vollständig ausgefüllt, wäre mit ihm, in Verbindung mit dem bereits vorgestellten Dosimetriemodell, eine hervorragende Grundlage zur Strahlenanamnese gegeben.

**SSK Orientierungshilfen** Die von der SSK herausgegebenen Orientierungshilfen für bildgebende Untersuchungen sind Empfehlungen entstanden aus Kooperationen wissenschaftlicher Fachgesellschaften, die als Anleitung beziehungsweise Bewertung der diagnostischen Methoden dienen sollen. Neben der im Jahr 2006 veröffentlichten Orientierungshilfe existiert seit 2008 eine neue, überarbeitete Version [124, 125]. Ausgehend von der orientierungsgebenden Intention, sind diese Veröffentlichungen eine gute Grundlage um mögliche Diagnostikverfahren aus- oder einzuschließen. Nachteilig ist die Tatsache, dass von bekannter Diagnose ausgegangen werden muss und Untersuchungen auf Grund einer Differentialdiagnose nicht berücksichtigt werden können.

**Leitlinien** Im Internet existieren die frei zugänglichen, deutschen Leitlinien der AWMF- Arbeitsgemeinschaft, die regelmäßig aktualisiert werden und entsprechend verschiedener Entwicklungsstufen eine hohe Aussagekraft besitzen (auf [www.awmf.de](http://www.awmf.de)). Mit der Leitliniensuchfunktion können somit zu den verschiedenen Krankheitsformen entsprechende Leitlinien gefunden und zu Rate gezogen werden. Im Gegensatz zu den SSK Orientierungshilfen werden die Krankheitsbilder sehr ausführlich beschrieben, es wird sowohl auf die Diagnostik, als auch die Therapie eingegangen und mögliche Differentialdiagnosen werden mit einbezogen.

**Beratung durch Ärzte** Es hat sich gezeigt, dass sämtliche bisher genannten Validierungsmöglichkeiten nicht die Aussagekraft der persönlichen Erfahrung von Ärzten besitzen. Eine möglichst realistische Diagnostik zu den gegebenen Krankheitsformen war nur mit Hilfe der Beratung von Allgemeinmedizинern, Anästhesisten, Radiologen, Kardiologen, Nuklearmedizинern und Medizinphysikern möglich. Gerade im Hinblick auf eine retrospektive Strahlenanamnese war der Erfahrungswert aus langjähriger Berufserfahrung entscheidend um die Angaben der Befragten zu durchgeführten Untersuchungen zu validieren. Als Beispiel wäre die Unterscheidung von MRT, CT oder PET zu nennen, die ein Laie durchaus verwechseln kann.

Mit Hilfe dieser Punkte konnten die Aussagen der Fälle und Kontrollen vervollständigt werden, so dass eine Auswertung überhaupt möglich war. Eine rein auf Befragungen basierende Studie ist daher nicht zu empfehlen, da durch Unwissenheit falsche oder gar keine Angaben zur Diagnostik zu erwarten sind. Ebenso stellte sich das Befragungsmodell der Strahlenanamnese mit variierender Fragestellung zur Anregung des Erinnerungsvermögens als sinnvoll heraus. So konnte der Befragte durch die Frage nach Krankenhausaufenthalten sensibilisiert werden und anschließend Fragen zu einzelnen Diagnostikverfahren außerhalb von Krankenhäusern besser beantworten.

### 3.4.2. Auswertung allgemeine und klinische Anamnese

In diesem Abschnitt werden die Verteilungsmuster der einzelnen Variablen zum persönlichen und klinischen Teil, sowie statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Fälle gezeigt. In Tabelle 3.2 sind die einzelnen Faktoren zusammen mit der Erhebungsquelle zusammengefasst dargestellt.

Inhalt (Quelle)	Variable
allgemeine klinische Anamnese (Fragebogenangaben der Teilnehmer)	Alter, Geschlecht, sozialer Status, Rauchen (früher/heute/passiv), körperliche Aktivität (früher/heute), Angina Pectoris, Diabetes, Hypertonie, PAVK, Schlaganfall, BMI
Strahlenanamnese (Fragebogenangaben der Teilnehmer)	Höhenlage, Flugreisen, radiologische Untersuchungen (konventionell, CT, invasive Kardiologie), nuklearmedizinische und strahlentherapeutische Untersuchungen
Validierung Diagnosen (Krankenhausakten, Arztbriefe, Hausärzte)	Herzinfarkte, Schlaganfall, Rauchen, Angina Pectoris, Diabetes, Hypertonie, PAVK, Krankenhausaufenthalte (Gründe, Zeitpunkt)
Validierung Strahlenexposition (Dosisprotokolle, Arztbriefe, Leit- und Richtlinien, Spezialisten*)	Herzdosis je Strahlungsart, -zeitpunkt, -häufigkeit

**Tabelle 3.2.:** Auflistung der ausgewerteten Daten mit Zuordnung der Erhebungsquelle.

(\*als Spezialisten werden Allgemeinmediziner, Radiologen, Nuklearmediziner, Strahlentherapeuten und Medizinphysiker zusammengefasst)

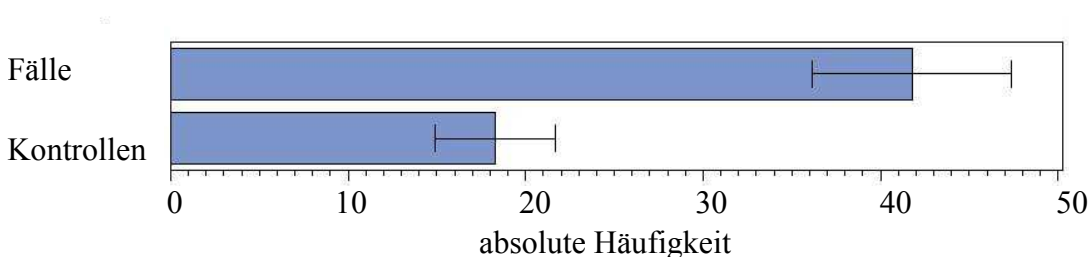
Die sozioökonomischen Faktoren innerhalb der Fall- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 3.3 zu sehen. Bezüglich des sozialen Status ist ein signifikanter Unterschied zu sehen, das heißt, dass auf dem Signifikanzniveau von 5 % mehr Kontrollen verheiratet sind als Fälle ( $p = 0,019$ ). Ebenfalls bei der Schulausbildung ist ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p = 0,002$ ), hingegen ist die höhere Anzahl an Berufstätigen innerhalb der Fallgruppe nicht signifikant ( $p = 0,53$ ).

In Tabelle 3.4 sind die Verteilungen der klassischen Risikofaktoren für eine KHK innerhalb der Kontroll- und Patientengruppen getrennt nach Geschlecht dargestellt. Wie zu erwarten war, waren sämtliche Faktoren bei den Fällen im Vergleich zu den Kontrollen erhöht. Als signifikant unterschiedlich zwischen Fälle und Kontrollen haben sich dabei die Faktoren AP ( $p = 0,002$ ), Diabetes ( $p < 0,001$ ), Hypertonie ( $p < 0,001$ ) und PAVK ( $p = 0,012$ ) herausgestellt.

Sozialer Status						
abs. H (rel. H in %)		Kontrollen			Fälle	
	ges	m	w	ges	m	w
Verheiratet	162 (81 %)	112 (81 %)	50 (82 %)	147 (71 %)	115 (74 %)	27(61 %)
Alleinstehend	38 (19 %)	27 (19 %)	11 (18 %)	58 (29 %)	41 (26 %)	17 (39 %)
Gymnasium	51 (26 %)	43 (31 %)	8 (13 %)	28 (14 %)	24 (15 %)	4 (9,1 %)
Realschule	51 (26 %)	30 (22 %)	21 (34 %)	40 (20 %)	31 (20 %)	9 (20 %)
Hauptschule	98 (49 %)	66 (47 %)	32 (52 %)	132 (66 %)	101 (65 %)	31 (70 %)
Berufstätig	125 (63 %)	96 (69 %)	29 (48 %)	131 (66 %)	108 (69 %)	23 (52 %)

**Tabelle 3.3.:** Absolute und relative Häufigkeiten der sozioökonomischen Faktoren, getrennt nach Fällen und Kontrollen, sowie nach Geschlecht. Die relative Häufigkeit bezieht sich auf die gesamte Gruppe beziehungsweise auf das jeweilige Geschlecht.

Die BMI-Werte innerhalb der Fall- und Probandengruppe entsprachen keiner Normalverteilung und waren weder über den gesamten Bereich noch für einen  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ( $p = 0,32$  beziehungsweise  $p = 0,44$ ). Es hat sich jedoch gezeigt, dass signifikant mehr Fälle zum Zeitpunkt der Befragung (Raucher jetzt) beziehungsweise überhaupt (Raucher jem) im Leben geraucht haben (beides Mal  $p < 0,001$ ). Dies zeigt sich auch bei der Berechnung der Packungsjahre, was in der Abbildung 3.4 grafisch verdeutlicht wird. Knapp nicht signifikant für einen zweiseitigen Test nach Fisher war hierbei die Verteilung der Schlaganfälle ( $p = 0,053$ ).



**Abbildung 3.4.:** Mittlere absolute Häufigkeitsverteilung der Packungsjahre bei Fälle und Kontrollen (bezogen auf das Gesamtkollektiv).



bekannte Risikofaktoren für Herzinfarkt							
abs. H (rel. H in %)	Kontrollen			Fälle			
	ges	m	w	ges	m	w	
Angina Pectoris	2 (1,0 %)	1 (0,72 %)	1 (1,6 %)	14 (7,0 %)	11 (7,1 %)	3 (6,8 %)	
Diabetes	8 (4,0 %)	5 (2,6 %)	3 (4,9 %)	40 (20 %)	30 (19 %)	10 (23 %)	
Hypertonie	45 (23 %)	34 (24 %)	11 (18 %)	105 (53 %)	76 (49 %)	29 (66 %)	
PAVK	12 (6,0 %)	8 (5,8 %)	4 (6,6 %)	27 (14 %)	20 (13 %)	7 (16 %)	
Raucher (jem)	130 (65 %)	96 (69 %)	34 (56 %)	166 (83 %)	134 (86 %)	32 (73 %)	
Raucher (jetzt)	45 (23 %)	35 (25 %)	10 (16 %)	105 (53 %)	83 (53 %)	22 (50 %)	
Schlaganfall	3 (1,5 %)	3 (2,2 %)	0 (0 %)	11 (5,5 %)	9 (5,8 %)	2 (4,6 %)	
BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	146 (73 %)	113 (81 %)	33 (54 %)	154 (77 %)	127 (81 %)	27 (61 %)	

**Tabelle 3.4.:** Absolute und relative Häufigkeiten der bekannten (klassischen) Risikofaktoren für eine KHK, getrennt nach Fällen und Kontrollen, sowie getrennt nach Geschlecht ('Raucher (jem)' umfasst alle Personen die angegeben haben, jemals in ihrem Leben geraucht zu haben).

In dem Fragebogen wurde nach der Belastung durch Passivrauchen in der Kindheit (Elternhaus), in dem jetzigen Haushalt und am Arbeitsplatz gefragt. Nicht entscheidend war dabei, ob der Befragte momentan davon betroffen ist, was im Zuge des verschärften Nichtraucherschutzes vor allem in Bezug auf den Arbeitsplatz zurück gegangen ist, sondern, ob dieser generell Zigarettenrauch ausgesetzt war. Die Frage nach dem Verqualmtheitsgrad wurde als nicht verlässlich eingestuft, da das individuelle Empfinden zu unterschiedlich ist und es sich in der Befragung gezeigt hat, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ganz anders bewerten. Es stellte sich jedoch heraus, dass sowohl im eigenen Haushalt, als auch am Arbeitsplatz signifikant mehr Fälle vom Passivrauchen betroffen waren als Kontrollen ( $p = 0,02$  beziehungsweise  $p = 0,003$ ). In der Kindheit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen festgestellt werden ( $p = 0,14$ ).

Zu den subjektiven Einschätzungen in Bezug auf Sportlichkeit stellte sich heraus, dass Fälle und Kontrollen im Alter von etwa 20 Jahren gleichermaßen sportlich waren (kein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,43$ ), aber die heutige Einschätzung hochsignifikant verschieden ist ( $p < 0,001$ ). Demnach schätzten sich die Fälle als unsportlicher ein als die Kontrollen (bei zwei Fällen fehlten die Angaben zur Sportlichkeit). Kein Unterschied lässt sich dagegen bei der Häufigkeit von Flugreisen innerhalb der letzten fünf Jahre vor der Befragung beziehungsweise im Falle einer Änderung zu früheren Zeiten feststellen ( $p = 0,09$  beziehungsweise  $p = 0,37$ ).

Passivrauchen		
Ort des Passivrauchens	Kontrollen	Fälle
	abs. H (rel. H)	abs. H (rel. H)
In der Kindheit (Elternhaus)	122 (61 %)	136 (68 %)
Im eigenen Haushalt	56 (28 %)	79 (40 %)
Am Arbeitsplatz	91 (46 %)	121 (61 %)

**Tabelle 3.5.:** Absolute und relative Häufigkeiten für das Passivrauchen in der Kindheit, im eigenen Haushalt und am Arbeitsplatz mit signifikanten Unterschieden für die beiden letzten Faktoren. Signifikant mehr Fälle sind oder waren Passivrauchen ausgesetzt.

Auf eine erhöhte Strahlenexposition auf Grund einer größeren Anzahl an Flugreisen gibt es somit keinen Hinweis. Signifikant mehr Kontrollen hielten sich zum Zeitpunkt der Befragung und früher in den Bergen auf ( $p=0,04$  beziehungsweise  $p<0,001$ ). Dies könnte mit der höheren sportlichen Motivation zusammenhängen, eventuell auch mit einer größeren Erholungsbereitschaft und somit mit einem geringeren Stresslevel assoziiert sein. Ebenfalls gibt es hier keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen erhöhter Strahlenexposition und einem höheren Herzinfarktrisiko. Die absoluten Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 3.6 aufgelistet.

Es hat sich zusammenfassend zeigen lassen, dass die meisten der bereits bekannten klassischen Risikofaktoren für eine KHK auch bei dieser Fall-Kontroll-Studie bei den Fällen signifikant erhöht waren und dass der soziale Status ebenfalls eine Rolle spielt. Die subjektiven Einschätzungen in Bezug auf körperlicher Bewegung, Häufigkeit von Flugreisen oder Ausflügen in die Berge sind durch andere Validierungsmöglichkeiten nicht zu überprüfen, daher auch mit größeren Fehlern behaftet. Eine Assoziation zwischen höherer Strahlenexposition durch Flugreisen oder Aufenthalt in höheren Gebieten und einer KHK scheint aber, zumindest innerhalb dieser Studie, unwahrscheinlich zu sein.

Ein wichtiger Punkt, gerade in Bezug auf die folgende Auswertung der Strahlenanamnese ist die Reinfarktshäufigkeit innerhalb der befragten Fälle. Da der Herzinfarkt zum Zeitpunkt der Befragung als unmodifizierter Endpunkt definiert wurde, ergab sich bei der Auswertung ein Anteil von 14 % der Fälle (absolute Anzahl 28 Personen), die bereits einen oder mehrere, bis zu maximal 4 Herzinfarkte erlitten hatten (vergleiche Tabelle 3.7).

Subjektive Faktoren			
Faktor	Kategorie	Kontrollen abs. H	Fälle abs. H
Sport früher	sehr sportlich (täglich - mehrmals / Woche)	104	104
	sportlich (mehrmals - weniger / Monat)	62	52
	unsportlich (überhaupt nicht)	34	42
Sport jetzt	sehr sportlich	89	43
	sportlich	60	65
	unsportlich	51	90
Flughäufigkeit früher	nie	79	90
	selten (weniger als 1x im Jahr)	69	72
	gelegentlich (1-2x pro Jahr)	31	21
	häufig (mehr als 3x pro Jahr)	21	17
Flughäufigkeit jetzt	nie	89	104
	selten	52	48
	gelegentlich	33	40
	häufig	26	8
Aufenthalt Berge früher	ja	148	121
	nein	52	79
Aufenthalt Berge jetzt	ja	133	91
	nein	67	109

**Tabelle 3.6.:** Subjektive Selbsteinschätzungen der Fälle und Kontrollen im Bezug auf Sportlichkeit, unterteilt in das Zeitintervall der Jahre vor der Befragung und im Alter von 20 Jahren mit signifikantem Unterschied bei der heutigen Situation.

Vorhergehende Herzinfarkte bei Fällen					
Geschlecht	Anzahl				Total (rel.H)
	1	2	3	4	
m	13	5	1	3	22 (14 %)
w	4	2	0	0	6 (14 %)

**Tabelle 3.7.:** Verteilung der vorhergehenden Herzinfarkte nach Anzahl und getrennt nach Geschlecht. Insgesamt ergab sich ein Anteil von 14 % der Fälle mit mindestens einem bis maximal vier Herzinfarkte vor der Befragung. Die relative Häufigkeit bezieht sich auf die Gesamtzahl der Männer beziehungsweise Frauen.

### 3.4.3. Datenanalyse zur Strahlenanamnese

Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag in der Realisierung eines Dosimetriekonzepts für die Organdosis des Herzens und die Übertragbarkeit auf allgemein gültige Dosisabschätzungen, sowie der Abschätzung eines eventuell erhöhten Risikos für eine KHK auf Grund von diagnostischer Strahlenbelastung durch geeignete Modelle. Die Ergebnisse aus dem Dosimetrieteil (vergleiche Kapitel 2) wurden in SAS mit den Ergebnissen der Strahlenanamnese vereint, das heißt, dass die Art, der Zeitpunkt und die jeweilige Anzahl der diagnostischen Untersuchungen mit der entsprechenden Herzdosis verknüpft wurde. Somit ergaben sich die kumulativen Herzdosiswerte  $H_{kum,U}$  für die jeweilige Strahlenart abhängig von der Untersuchung U (konventionelle Projektionsradiographie, CT, HKU oder nuklearmedizinische Diagnostik), die wiederum aufsummiert die kumulative Gesamtherzdosis  $H_{KUM}$  pro Fall oder Kontrolle ergaben (siehe Formeln 2.18 und 2.19 ab Seite 40).

#### 3.4.3.1. Analyse der Rohdaten

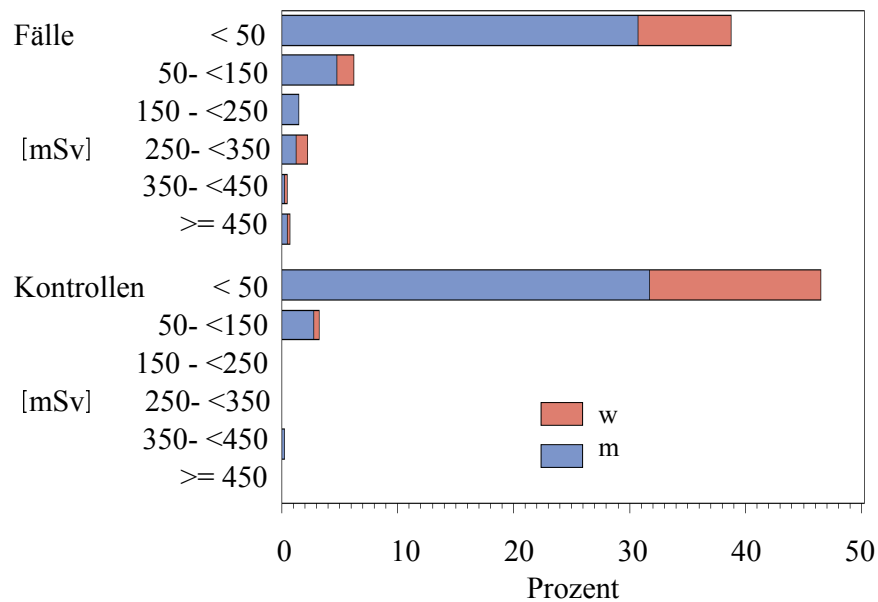
Zunächst werden in diesem Abschnitt die Ergebnisse unter Einschluss der Herzdosiswerte nach Strahlenexpositionen auf Grund bereits erlittener Herzinfarkte betrachtet. Die statistische Auswertung zu den einzelnen Untersuchungen beziehungsweise der Gesamtdosis ist in Tabelle 3.8 zu sehen. Es lässt sich zeigen, dass die Organdosiswerte für das Herz innerhalb der Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollen fast immer statistisch signifikant erhöht war, was erwartungsgemäß mit einer höheren Anzahl exponierter Personen assoziiert zu sein scheint. Für konventionelles Röntgen lag der Maximalwert für die Herzdosis bei den Fällen bei 68 mSv, bei den Kontrollen bei 50 mSv, für CT Untersuchungen erreichten die Fälle einen Maximalwert von 373 mSv (Kontrollen 127 mSv), bei HKU lag dieser Wert bei 426 mSv für die Fälle (Kontrollen 365 mSv) und bei der nuklearmedizinischen Diagnostik wurden 120 mSv Herzdosis bei den Fällen (21 mSv bei den Kontrollen) erreicht. Insgesamt ergaben sich daraus für  $H_{KUM}$  ein maximal erreichter Herzdosiswert von 519 mSv innerhalb der Fallgruppe und 378 mSv innerhalb der Kontrollgruppe.

In Abbildung 3.5 ist die Dosisverteilung der gesamten Herzdosis aus allen Untersuchungen ( $H_{KUM}$ ) zu sehen. 77,5 % der Fälle erreichen demzufolge weniger als 50 mSv Herzdosis, bei den Kontrollen sind es 93 %. Die Verteilung für Herzdosiswerte kleiner als 50 mSv ist in Abbildung 3.6 dargestellt. Hier ist zu sehen, dass etwa 50 % der Fälle beziehungsweise 64 % der Kontrollen eine Herzdosis unterhalb von 5 mSv erhalten haben. Den Bereich über 50 mSv, der oberhalb der natürlichen Strahlenbelastung von 1 mSv pro Jahr für Personen über 50 Jahre liegt, erreichen 22,5 % der Fälle (absolute Anzahl von 45 Personen, Maximalwert bei 519 mSv) und 7,0 % der Kontrollen (absolute Anzahl von 14 Personen, Maximalwert von 378 mSv). Die genaue Verteilung ist in Abbildung 3.7 zu sehen.

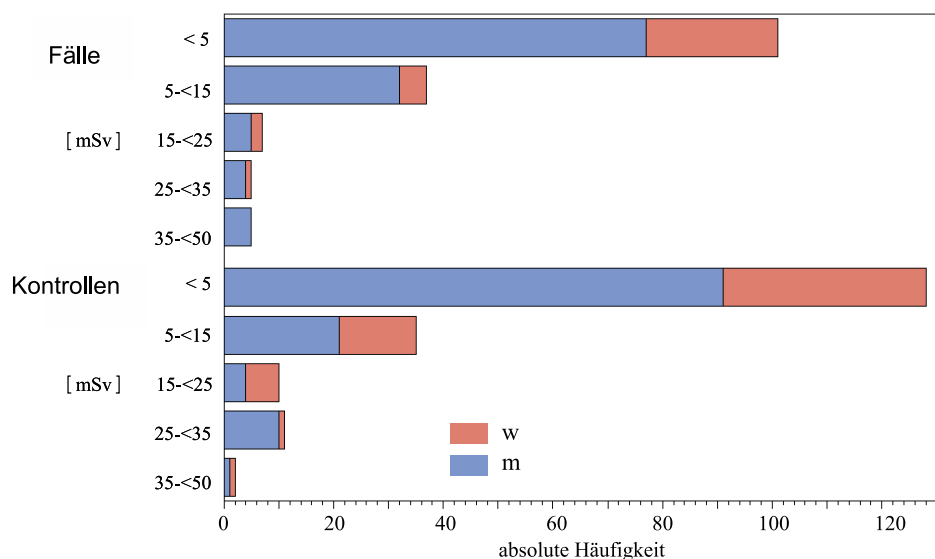
Herzdosiswerte der einzelnen Untersuchungen aus Rohdaten							
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max mSv	Anz (>0 )	p
Konv.	F	5,1	3,3	7,7	68,2	200 (192)	
Röntgen	K	4,0	2,2	6,3	49,7	200 (191)	0,02 (0,02)
CT	F	12,8	0	48,9	373,3	200 (52)	
Unters.	K	3,9	0	13,6	126,5	200 (39)	0,09 (0,30)
HKU	F	25,0	0	68,6	425,8	200 (34)	
	K	4,0	0	28,8	365,0	200 (7)	<0,001 (0,13)
nuklearmed.	F	3,2	0	11,1	120,0	200 (71)	
Unters.	K	0,8	0	3,0	21,0	200 (62)	0,14 (0,02)
<b>gesamte</b>	F	46,1	4,8	95,0	518,6	200 (193)	
<b>Herzdosis</b>	K	12,7	3,3	33,1	377,7	200 (192)	0,00 (0,00)

**Tabelle 3.8.:** Ergebnisse der Organdosiswerte für das Herz für die jeweiligen diagnostischen Untersuchungen und die gesamte Herzdosis im Vergleich der Fälle (F) zu Kontrollen (K). In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind in Klammern die Anzahl der Personen für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben). Da das Minimum der Organdosis für das Herz bei jedem Untersuchungs-Modus bei Null liegt wurde es in der Tabelle nicht explizit aufgeführt.

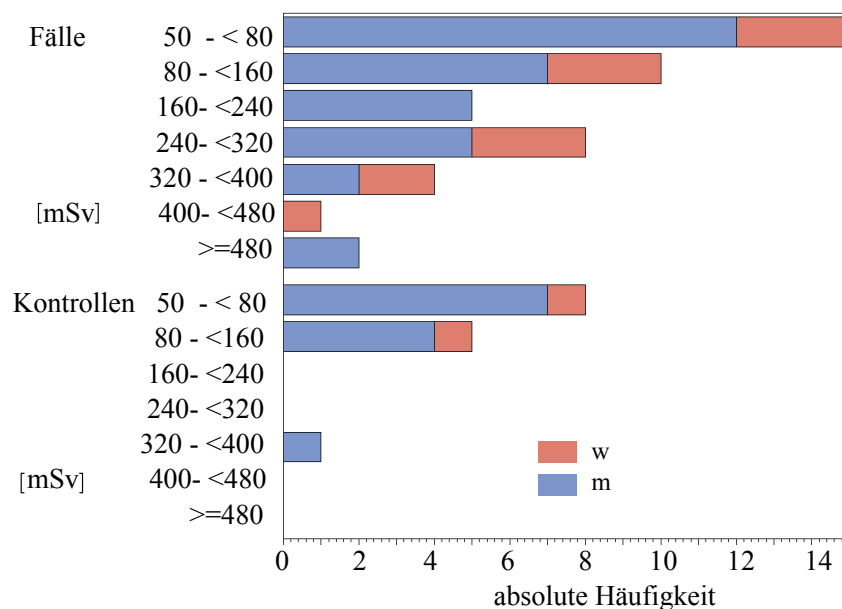
Der Hauptanteil der Herzdosiswerte ergibt sich aus der Strahlenexposition auf Grund einer oder mehrerer HKU. Eine Analyse des Expositionsmaximums ergab auch bei den Kontrollen diese Untersuchung als Ursache (Grund waren langjährige Herzprobleme ohne Manifestation einer akuten KHK). Unter der Annahme, dass HKU direkt mit einer akuten KHK assoziiert sind, wurde ebenfalls unter Ausschluss der Herzdosiswerte auf Grund HKU auf Unabhängigkeit getestet (vergleiche Tabelle 3.9). Es ergab sich mit  $p = 0,0047$  ein nach wie vor signifikantes Ergebnis, das auf eine höhere Strahlenexposition innerhalb der Fallgruppe hindeutet.



**Abbildung 3.5.:** Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Gesamtdosiswerte (in mSv) für das Herz. Signifikant mehr Kontrollen liegen in dem Dosisbereich unter 50 mSv, wohingegen mehr Fälle in Bereichen höherer Dosiswerte anzusiedeln sind (in der Auswertung zählen Fälle und Kontrolle je zu 50 %).



**Abbildung 3.6.:** Verteilung der absoluten Häufigkeit der Gesamtdosis in dem Herzdosisbereich kleiner als 50 mSv.



**Abbildung 3.7.:** Verteilung der absoluten Häufigkeit der Gesamtdosis in dem Herzdosisbereich größer als 50 mSv.

Gesamtherzdosis unter Ausschluss HKU						
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max mSv	Anz (>0 )
gesamte	F	21,1	4,5	13,6	377,5	200 (193)
Herzdosis	K	8,7	3,3	6,5	129,3	200 (192)

**Tabelle 3.9.:** Ergebnisse der gesamten Organdosiswerte für das Herz unter Ausschluss der Strahlenexpositionen auf Grund von HKU-Untersuchungen im Vergleich der Fälle (F) zu Kontrollen (K). In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind in Klammern die Anzahl der Personen für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben). Da das Minimum der Organdosis für das Herz bei jedem Untersuchungs-Modus bei Null liegt wurde es in der Tabelle nicht explizit aufgeführt.

Auf Basis dieser signifikanten Ergebnisse, die sich durch die alleinige Betrachtung der Dosisvariablen ergeben haben, wurde für die multiple Analyse unter Einschluss der klassischen Risikofaktoren als Covariablen, die logistische Regressionsanalyse (log. Reg.) gewählt. Ein wichtiges Ergebnis für das Modell war der bereits genannte lineare Einfluss der Dosisvariablen, was bereits zuvor in zahlreichen anderen Studien ebenfalls beobachtet werden konnte. Auf Grund der Stratifizierung nach Alter und Geschlecht (vergleiche Tabelle 3.1 auf Seite 115) ergab sich, wie erwartet, kein Einfluss durch diese Variablen, was auch heißt, dass die Stratifizierung trotz geringer Verteilungsabweichungen zwischen Fällen und Kontrollen gelungen ist (Alter:  $OR = 0,975$  mit 95 % KI (0,936;1,016), Geschlecht:  $OR = 0,697$  mit 95 % KI (0,391;1,179)). Des Weiteren konnte auch mit dem bereits auf nicht signifikant getesteten BMI-Wert kein Einfluss auf die Modellierung festgestellt werden ( $OR = 0,983$  mit 95 % KI (0,939;1,030), nicht signifikant) und auch die sozioökonomische Variable bezüglich des Beziehungsstatus (verheiratet ja/nein) konnte aus dem Modell ausgeschlossen werden ( $OR = 0,786$  mit 95 % KI (0,450;1,374), nicht signifikant). AP war eine häufige Begleiterscheinung des akuten Herzinfarktes bei den Fällen, ergab daher in dem Modell einen hohen Wert für die Assoziation ( $OR = 4,224$  mit 95 % KI (0,718;24,868)), die aber nicht signifikant war. Genauso konnte PAVK aus dem Modell ausgeschlossen werden ( $OR = 1,132$  mit 95 % KI (0,467;2,746)).

In das Modell integriert wurden demzufolge die klassischen Variablen Diabetes, Rauchen (zum Zeitpunkt der Befragung), Hypertonie und erhöhte Blutfette. Ohne Einfluss der Herzdosis, das heißt durch alleinige Berücksichtigung der klassischen Risikofaktoren konnten durch diese Modellierung 79,5% der Varianzen erklärt werden. Hingegen stieg der Wert mit Integration der Gesamtherzdosis auf knapp über 80 %, was bereits ein Hinweis auf einen tatsächlichen Einfluss der Herzdosis gibt. Des Weiteren zeigten Aufnahmen von Interaktionstermen keinen Einfluss auf das Modell, was bedeutet, dass keine Wechselwirkungseffekte sichtbar wurden und sich der Zusammenhang zwischen einer Herzdosis und dem Auftreten eines Herzinfarktes nicht von den klassischen Risikofaktoren unterscheidet.

Die Herzdosis wurde bei der ersten Modellierung M1 als kontinuierliche Variable betrachtet, bei der zweiten Modellierung M2 erfolgte eine Dichotomisierung (Herzdosis größer gleich 50 mSv gegen den Wert kleiner 50 mSv). Die Ergebnisse sind in Tabellen 3.10 und 3.11 dargestellt und zeigen für beide Modelle einen OR-Wert größer als 1. Für eine Strahlenexposition mit einer Herzdosis größer oder gleich 50 mSv besteht folglich ein mehr als doppelt so hohes Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden (beziehungsweise der Gruppe der Herzinfarktpatienten anzugehören). Es gilt zu beachten, dass bei der dichotomen Dosisvariable viel Information verloren geht und der lineare Einfluss der Dosisvariablen nicht berücksichtigt wird. Daher wäre aus statistischer Sicht das Modell M1 besser geeignet, was sich auch in einer geringfügig besseren Güte zeigt. Unter der Annahme, dass M1 als gültiges Modell verwendet wird, wird durch diese Analyse gezeigt, dass pro Herzdosisereinheit in mSv die OR für einen Herzinfarkt auf 1,008 erhöht ist. Bezieht man in diese Analyse die Herzdosiswerte ohne HKU so ergibt sich eine OR von 1,010 mit einem 95 % KI (1,000;1,020).



Ergebnisse der log. Reg. mit kontinuierlicher Herzdosisvariablen						
Modell M1	Adjustierte OR			rohe OR		
	OR	95 %KI	p	OR	95 %KI	p
Herzdosis	1,008	(1,002;1,013)	0,0006	1,010	(1,005;1,016)	<0,0001
Raucher	3,883	(2,333;6,464)	<0,0001	3,963	(2,571;6,109)	<0,0001
Hypertonie	3,503	(2,114;5,807)	<0,0001	3,979	(2,590;6,113)	<0,0001
Blutfette	2,690	(1,657;4,367)	<0,0001	3,549	(2,329;5,409)	<0,0001
Diabetes	3,181	(1,350;7,497)	0,0082	5,472	(2,581;11,602)	<0,0001

**Tabelle 3.10.:** Ergebnisse der log. Reg. für die Herzdosis (pro mSv) als kontinuierliche Variable unter Adjustierung mit den klassischen, als signifikant ermittelten, Risikofaktoren Hypertonie (ja/nein), Blutfette (erhöht ja/nein), Diabetes (ja/nein) und Rauchen (ja/nein). Alter und Geschlecht sind als nicht signifikante Variablen, da stratifiziert, nicht angegeben. Mit angegeben sind für diese einzelnen Variablen die rohen OR ohne Adjustierung.

Ergebnisse der log. Reg. mit dichotomer Herzdosisvariablen						
Modell M2	Adjustierte OR			rohe OR		
	OR	95 %KI	p	OR	95 %KI	p
Herzdosis	2,721	(1,309;5,653)	0,0073	3,857	(2,041;7,290)	<0,0001
Raucher	3,868	(2,325;6,436)	<0,0001	3,963	(2,571;6,109)	<0,0001
Hypertonie	3,584	(2,164;5,935)	<0,0001	3,979	(2,590;6,113)	<0,0001
Blutfette	2,717	(1,677;4,401)	<0,0001	3,549	(2,329;5,409)	<0,0001
Diabetes	3,560	(1,529;8,290)	0,0032	5,472	(2,581;11,602)	<0,0001

**Tabelle 3.11.:** Ergebnisse der log. Reg. für die Herzdosis als dichotome Variable (Herzdosis größer gleich beziehungsweise kleiner 50 mSv) unter Adjustierung mit den klassischen, als signifikant ermittelten, Risikofaktoren Hypertonie (ja/nein), Blutfette (erhöht ja/nein), Diabetes (ja/nein) und Rauchen (ja/nein). Alter und Geschlecht sind als nicht signifikante Variablen, da stratifiziert, nicht angegeben. Mit angegeben sind für diese einzelnen Variablen die rohen OR ohne Adjustierung.

### 3.4.3.2. Analyse mit 10 Jahren Latenzzeit

Die bisher durchgeführten Rechnungen basieren auf einer Latenzzeit von 0 Jahren, was dem Standpunkt widerspricht, dass deterministische Strahlenschäden erst nach einer gewissen Latenzzeit eintreten. Ähnlich zur strahlenbedingten Krebsinduktion mit einer Latenzzeit von bis zu mehreren Jahrzehnten (für solide Tumorarten) ist auch für eine mögliche strahleninduzierte KHK von einer Latenzzeit auszugehen. Generell lässt sich in der Literatur sowohl bei Studien im moderaten oder Niedrigdosisbereich, als auch bei Studien mit Strahlentherapiepatienten eine Latenzzeit von 10 Jahren finden: Vrijheid et al. fanden ein erhöhtes Risiko nach einer Latenzzeit von 10 Jahren oder mehr, was sowohl mit den Strahlentherapie-Studien, als auch mit den Studien der Atombombenüberlebenden konsistent ist, bei denen sich nach einer Latenzzeit von mehr als 20 Jahren nicht-kanzerogene Effekte zeigen ließen [12, 17, 30]. Azizova et al. fanden hingegen keine Abhängigkeit der Ergebnisse von verschiedenen Latenzzeiten unter den Majak-Arbeitern [36].

In dieser Arbeit war es einerseits wichtig zu testen, ob eine retrospektive Studie mit einer Latenzzeit von 10 Jahren noch sinnvolle Daten liefert und ob sich das im vorhergehenden Abschnitt gezeigte Ergebnis zur Risikoberechnung reproduzieren oder eventuell verbessern lässt.

Die modifizierten Ergebnisse sind in Tabelle 3.12 zu sehen. Für konventionelles Röntgen ergab sich kaum eine Veränderung bezüglich der maximalen Herzdosis, für beide Gruppen war der Wert um circa 1 mSv kleiner (67 mSv bei den Fällen, 49 mSv bei Kontrollen). Statistisch ergab sich bei Berücksichtigung der Latenzzeit kein signifikanter Unterschied mehr, insofern die gesamte Anzahl an Personen inklusive derer berücksichtigt wurde, die keine Exposition auf Grund konventioneller Projektionsradiographie hatten.

Besonders deutlich wurde eine Veränderung bei Betrachtung der Herzdosis auf Grund von CT-Untersuchungen. Für Kontrollen und Fälle ging zwar gleichermaßen die Anzahl derer, die eine CT-Untersuchung hatten, um circa 40 % zurück, der Maximalwert für eine Herzdosis änderte sich bei den Kontrollen jedoch nicht (127 mSv), bei den Fällen verringerte er sich jedoch um mehr als 50 % auf einen Wert von 171 mSv. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte demnach für diese Exposition nicht gefunden werden.

Bei den HKU hatten offensichtlich die Kontrollen vor mehr als 10 Jahren diese Untersuchung, da dort die Werte konstant blieben. Die Anzahl der Fälle mit einer HKU ging um mehr als 60 % zurück und der Maximalwert entsprach mit 365 mSv dem der Kontrollen. Daher ergab sich auch hier kein signifikantes Ergebnis mehr. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch bei den nuklearmedizinischen Untersuchungen, wobei die Maximalwerte nur geringfügig beziehungsweise gar nicht kleiner wurden (105 mSv bei Fälle, 21 mSv bei Kontrollen). Da diese Werte bereits ohne Latenzzeit nicht signifikant waren, lag die Vermutung nahe, dass sie es mit Latenzzeit und weniger exponierten Personen auch nicht waren.

Für die Gesamtherzdosis ergab sich demnach ein Maximalwert bei den Fällen von 457 mSv, bei den Kontrollen 378 mSv und insgesamt (knapp) kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

Herzdosiswerte der einzelnen Untersuchungen mit 10 Jahren Latenzzeit							
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max mSv	Anz (>0 )	p
Konv.	F	4,6 (-0,5)	2,4	7,6	67,3	200 (186)	
Röntgen	K	3,8 (-0,2)	2,0	6,2	48,7	200 (186)	0,077 (0,049)
CT	F	5,0 (-7,8)	0	22,2	170,6	200 (28)	
Unters.	K	2,8 (-1,1)	0	12,4	126,6	200 (21)	0,29 (0,91)
HKU	F	7,9 (-17,1)	0	38,7	365,0	200 (12)	
	K	3,6 (-0,4)	0	27,7	365,0	200 (7)	0,23 (0,14)
nuklearmed.	F	1,8 (-1,4)	0	9,3	104,5	200 (40)	
Unters.	K	0,4 (-0,4)	0	2,1	21,0	200 (35)	0,41 (0,13)
<b>gesamte</b>	F	19,3 (-26,8)	3,5	53,1	457,0	200 (186)	
<b>Herzdosis</b>	K	10,7 (-2,0)	2,5	31,9	377,6	200 (186)	0,087 (0,057)

**Tabelle 3.12.:** Ergebnisse der Organdosiswerte für das Herz für die jeweiligen diagnostischen Untersuchungen und die gesamte Herzdosis im Vergleich der Fälle (F) zu Kontrollen (K) mit einer Latenzzeit von 10 Jahren. Der Rückgang der Mittelwerte ist als Differenz zu den Werten ohne Latenzzeit (vergleiche Tabelle 3.8 auf Seite 125) in Klammern angegeben. In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind ebenfalls in Klammern die Anzahl der Personen für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben). Da das Minimum der Organdosis für das Herz bei jeden Untersuchungen bei Null liegt wurde es in der Tabelle nicht explizit aufgeführt.

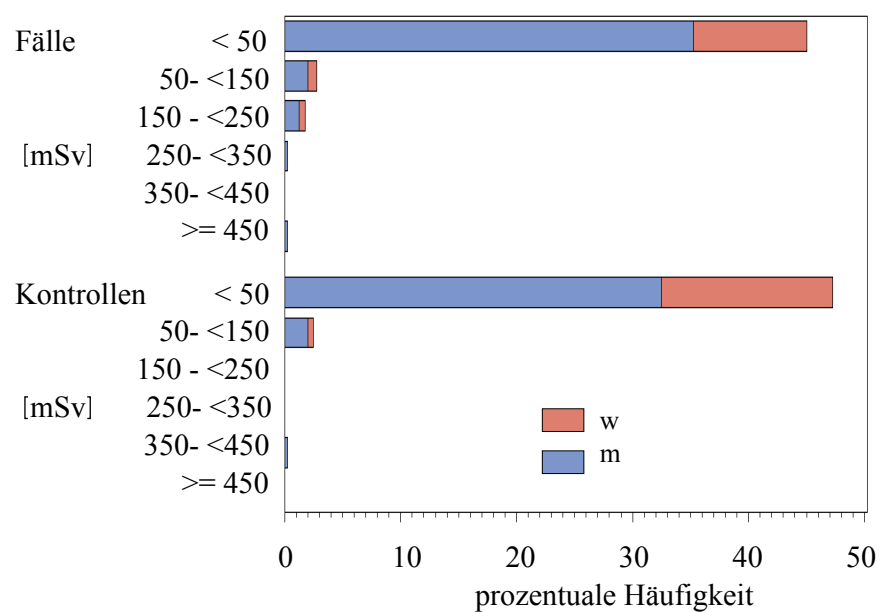
Dieses Ergebnis zeigt, dass die Fälle signifikant mehr Strahlenexpositionen auf das Herz innerhalb der letzten 10 Jahre erhalten haben. Das würde bedeuten, dass diese Gruppe erst ab dem Jahr 2000 signifikant mehr Untersuchungen mit einer höheren Strahlenexposition für das Herz unterzogen worden sind. Einerseits kann dies mit einem Erinnerungsbias behaftet sein, das heißt dass sich die Teilnehmer insgesamt schlechter an die Untersuchungen in der Vergangenheit erinnern. Dies wirkt sich bei den Fällen stärker aus, da die Kontrollen im Vergleich weniger Untersuchungen hatten. Andererseits wäre es auch möglich, dass Fälle auf Grund bereits länger im Voraus bestehender Beschwerden in den 10 Jahren vor dem Infarkt häufiger untersucht worden sind und daher eine größere Strahlenexposition auf das Herz bekommen haben.

Um ebenfalls wie bei der ungefilterten Analyse mit den Rohdaten den Einfluss der HKU ausgrenzen zu können, wurden die Gesamtdosiswerte ohne den Beitrag durch HKU betrachtet. Die maximalen Dosiswerte sanken in beiden Gruppen stark ab, das heißt auf 177 mSv bei den Fällen und auf 129 mSv bei den Kontrollen. Insgesamt ergab sich durch die Analyse dabei ein knapp nicht mehr signifikanter Unterschied bezüglich der Dosisverteilung innerhalb der gesamten Gruppen, wie in Tabelle 3.13 zu erkennen ist.

Gesamtherzdosis unter Ausschluss HKU							
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max mSv	Anz (>0 )	p
<b>gesamte</b>	F	11,4 (-9,7)	3,46	26,3	176,7	200 (186)	
<b>Herzdosis</b>	K	7,0 (-1,6)	2,37	14,4	129,3	200 (186)	0,058 (0,034)

**Tabelle 3.13.:** Ergebnisse der gesamten Organdosiswerte für das Herz unter Ausschluss der Strahlenexpositionen auf Grund von HKU-Untersuchungen im Vergleich der Fälle (F) zu Kontrollen (K) bei einer Latenzzeit von 10 Jahren. In der Spalte der Mittelwerte ist die Differenz zu den ungefilterten Werten angegeben. In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind in Klammern die Anzahl der Personen für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben).

Generell gesehen geht bei diesem retrospektiven Studiendesign mit einer Datenerhebung basierend auf Befragungen bei einer Latenzzeit von 10 Jahren relativ viel Information verloren, da bei weit zurück liegenden Untersuchungen immer die Gefahr besteht, dass sowohl der genaue Zeitpunkt als auch die genaue Anzahl der Untersuchungen in Vergessenheit gerät. Es ist daher zu empfehlen, bei solch einem Vorgehen die bereits angesprochenen Validierungsmöglichkeiten möglichst weitestgehend auszuschöpfen. Zudem ist der Trend einer höheren Strahlenexposition bei den Fällen nach wie vor sichtbar und die Tatsache, dass keine signifikanten Ergebnisse erzielt worden sind, ist der geringen Fallzahl zuzuordnen (vergleiche Abbildung 3.8).



**Abbildung 3.8.:** Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Gesamtdosiswerte (in mSv) für das Herz unter Berücksichtigung einer Latenzzeit von 10 Jahren. Es ist zu sehen, dass der Anteil der Fälle die höhere Dosiswerte für das Herz erreichen, nach wie vor größer ist als der der Kontrollen. Ebenfalls ist der Maximalwert in einem höheren Dosisbereich (in der Auswertung zählen Fälle und Kontrolle je zu 50 %).

### 3.4.3.3. Analyse ohne Herzinfarkt-bedingte Untersuchungen

Bereits im vorgehenden Abschnitt hat es sich gezeigt, dass möglicherweise die Strahlenexposition auf Grund der bereits länger bestehenden Beschwerden vor einem Herzinfarkt, beziehungsweise auf Grund von Untersuchungen wegen vorhergehenden Herzinfarkten zu einer signifikant erhöhten Herzdosis bei den Fällen geführt hat. Um diese Theorie zu überprüfen wurden in einer dritten Analyse sämtliche Untersuchungen auf Grund der vorhergehenden Herzinfarkte inklusive der Nachuntersuchungen nicht in die Berechnung mit einbezogen, wodurch sich in Tabelle 3.14 nur die Werte für die Fallgruppe geändert hat (im Vergleich zu Tabelle 3.8).

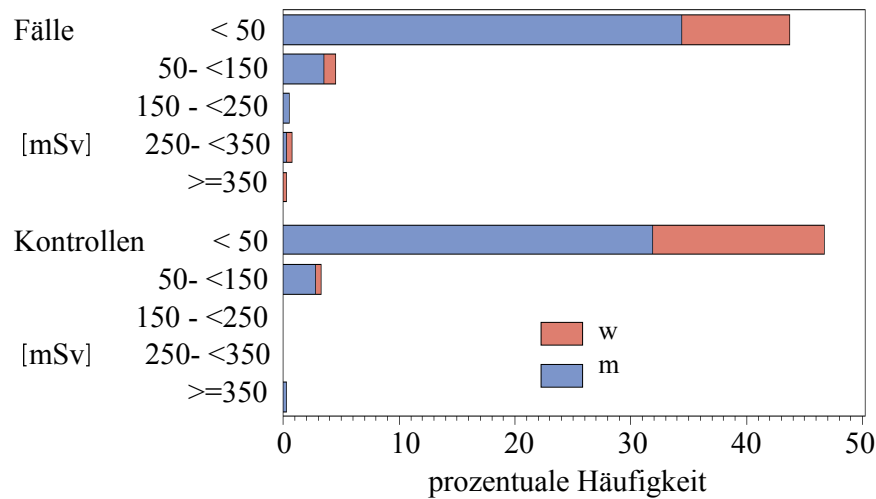
Der Maximalwert für konventionelles Röntgen lag unverändert bei 68 mSv, bei den CT-Untersuchungen sank er ebenfalls nur gering auf 373 mSv. Eine deutliche Änderung war bei HKU zu sehen, wo der maximale Herzdosiswert auf 182 mSv und damit unter den Maximalwert der Kontrollen (365 mSv) sank. Für nuklearmedizinische Untersuchungen ergab sich nach Ausschluss der im Zuge des Herzinfarktes durchgeführten Herzsintigraphien ein maximaler Dosiswert von 35 mSv.

Den größten Einfluss zur Änderung für ein nicht mehr statistisch signifikantes Endergebnis bezüglich der Gesamtherzdosis hat der Rückgang der HKU-Variablen, da sowohl weniger Fälle als auch eine geringere Anzahl an Untersuchungen zu einem Herzdosisrückgang führen. Der Trend einer höheren Strahlenexposition innerhalb der Gruppe der Fälle ist aber auch für diesen Fall nach wie vor sichtbar (vergleiche Abbildung 3.9), was zur Annahme führt, dass das statistisch nicht mehr signifikante Ergebnis auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist.

Nach dem gleichen Verfahren wie bei der ungefilterten Analyse mit den Rohdaten und derjenigen mit 10jähriger Latenzzeit wurde wiederum die Herzdosisverteilung ohne Beitrag durch HKU analysiert. In Tabelle 3.15 wird gezeigt, dass zwar ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse bezüglich einer unterschiedlichen Dosisverteilung ermittelt werden konnte, aber nach wie vor höhere Werte innerhalb der Fallgruppe bestehen bleiben.

Herzdosiswerte der einzelnen Untersuchungen ohne HI-bedingte Untersuchungen							
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max mSv	Anz (>0 )	p
Konv.	F	5,0 (-0,1)	3,0	7,7	68,2	200 (192)	
Röntgen	K	4,0	2,2	6,3	49,7	200 (191)	0,04 (0,04)
CT	F	10,4 (-2,4)	0	48,9	373,3	200 (47)	
Unters.	K	3,9	0	13,6	126,5	200 (39)	0,30 (0,60)
HKU	F	5,8 (-19,2)	0	25,7	182,5	200 (12)	
	K	4,0	0	28,8	365,0	200 (7)	0,22 (0,41)
nuklearmed.	F	1,2 (-2,0)	0	4,5	35,3	200 (57)	
Unters.	K	0,8	0	3,0	21,0	200 (62)	0,69 (0,48)
<b>gesamte</b>	F	22,6 (-23,5)	3,9	54,2	377,5	200 (191)	
<b>Herzdosis</b>	K	12,7	3,3	33,1	377,7	200 (192)	0,059 (0,056)

**Tabelle 3.14.:** Ergebnisse der Organdosiswerte für das Herz für die jeweiligen diagnostischen Untersuchungen und die gesamte Herzdosis im Vergleich der Fälle (F) zu Kontrollen (K), ohne Berücksichtigung derjenigen Untersuchungen, die auf Grund der vorhergehenden Herzinfarkte gemacht worden sind. Der Rückgang der Mittelwerte ist als Differenz zu den ungefilterten Werten (vergleiche Tabelle 3.8 auf Seite 125) in Klammern angegeben. In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind in Klammern die Anzahl der Personen, für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben). Da das Minimum der Organdosis für das Herz bei jeden Untersuchungen bei Null liegt wurde es in der Tabelle nicht explizit aufgeführt.



**Abbildung 3.9.:** Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Gesamtdosiswerte (in mSv) für das Herz unter Ausschluss derjenigen Untersuchungen, die auf Grund eines vorhergehenden Herzinfarkts erfolgt sind. Die Dosisverteilung bei den Kontrollen hat sich daher nicht verändert, jedoch ist es nach wie vor sichtbar, dass der Anteil der Fälle, die höhere Dosiswerte für das Herz erreichen, deutlich, aber nicht mehr signifikant größer ist (in der Auswertung zählen Fälle und Kontrolle je zu 50 %).

Gesamtherzdosis unter Ausschluss HKU							
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max	Anz (>0 )	p
gesamte	F	16,6 (-4,5)	3,7	46,8	377,5	200 (193)	
Herzdosis	K	8,7 (0)	3,3	15,7	129,3	200 (192)	0,080 (0,078)

**Tabelle 3.15.:** Ergebnisse der gesamten Organdosiswerte für das Herz unter Ausschluss der Strahlenexpositionen auf Grund von HKU-Untersuchungen im Vergleich der Fälle (F) zu Kontrollen (K) bei Ausschluss HI-bedingter Untersuchungen. In der Spalte der Mittelwerte ist die Differenz zu den ungefilterten Werten angegeben. In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind in Klammern die Anzahl der Personen für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben). Da das Minimum der Organdosis für das Herz bei jeden Untersuchungen bei Null liegt wurde es in der Tabelle nicht explizit aufgeführt.



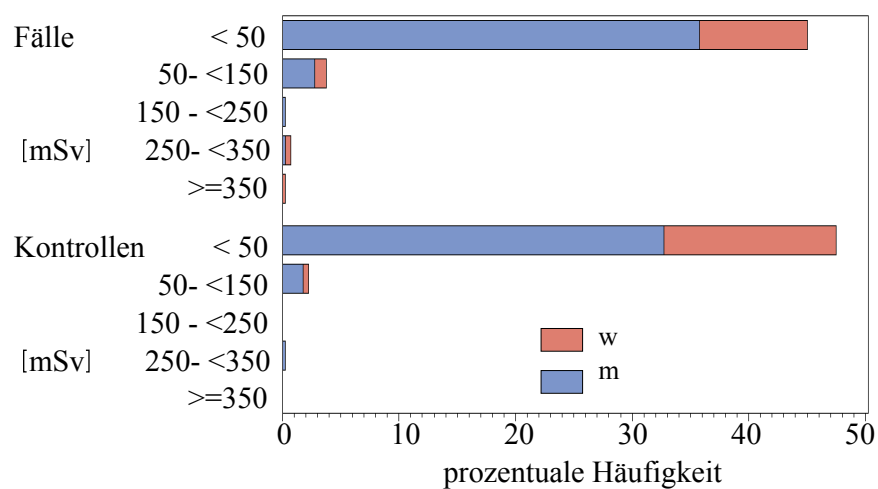
#### 3.4.3.4. Analyse ohne Indikation kardiovaskulärer Erkrankungen

Die im vorhergehenden Kapitel eingeschränkte Analyse kann noch weiter auf Untersuchungen reduziert werden, die nicht auf Grund einer, bereits im Vorfeld bestehenden KHK gemacht wurden. Somit können ausschließlich Expositionen auf ein (noch) gesundes Herz analysiert werden, die mögliche Interpretationsschwierigkeiten der vorhergehenden Ergebnisse eliminieren. Problematisch anzusehen ist hierbei der Verlust an Information, der wegen der retrospektiven Studie und der im Folgenden beschriebenen Selektion in Kauf genommen werden muss.

Generell werden HKU und nuklearmedizinische Herzuntersuchungen ausgeschlossen. Für diese Analyse musste zudem innerhalb der Datenbank nach Indikationen selektiert werden, was dank des umfassenden Fragebogens möglich war. Innerhalb der Fallgruppe wurden alle Untersuchungen nach dem ersten Herzinfarkt, sowie Untersuchungen ausgeschlossen, die bereits im Vorfeld auf Grund einer sich entwickelten KHK gemacht wurden. Dabei wurden auch innerhalb der Kontrollgruppe selektiert, insofern eine KHK mit entsprechenden indizierten Untersuchungen angegeben wurde. Wie in Tabelle 3.16 zu sehen ist, ändert sich die mittlere Herzdosis beim konventionellen Röntgen für beide Gruppen kaum, auch die Maximalwerte bleiben unverändert bei 68 mSv (Fälle) und 50 mSv (Kontrollen). Für CT und nuklearmedizinische Untersuchungen ist der Rückgang der mittleren Herzdosis erwartungsgemäß innerhalb der Fallgruppe stärker als für die Kontrollgruppe. Die Maximalwerte hingegen bleiben auch für CT-Untersuchungen konstant bei 374 mSv für Fälle und 127 mSv für Kontrollen. Indikationen für häufige CT-Untersuchungen sind nicht primär KHK. Ein anderes Bild zeigt sich bei den nuklearmedizinischen Untersuchungen. Der Maximalwert sank innerhalb der Fälle von 120 mSv auf 35 mSv, bei den Kontrollen blieb er unverändert bei 21 mSv. Das Wegfallen von HKU ist neben nuklearmedizinischer Herzuntersuchungen Hauptgrund für die um etwa 65 % beziehungsweise etwa 37 % reduzierte mittlere Gesamtherzdosis bei den Fällen beziehungsweise Kontrollen.

Insgesamt ergaben sich daraus für  $H_{KUM}$  ein maximal erreichter Herzdosiswert von 378 mSv (ursprünglich 519 mSv) innerhalb der Fallgruppe und 130 mSv (ursprünglich 375 mSv) innerhalb der Kontrollgruppe.

Da diese Analyse der konservativen Betrachtungsweise entspricht wurde auch hier analog zur ungefilterten Variante mit den Rohdaten auf Seite 129 eine logistische Regression berechnet. In den Tabellen 3.17 und 3.18 sind die Ergebnisse aufgelistet. Sowohl die kontinuierliche Herzdosisvariable als auch die dichotome ergeben keine signifikanten Ergebnisse mehr. Die OR-Werte der anderen Variablen sind nur geringfügig höher (vergleiche Tabellen 3.10 und 3.11 auf Seite 129).



**Abbildung 3.10.:** Prozentuale Häufigkeitsverteilungen der Gesamtdosiswerte (in mSv) für das Herz unter Ausschluss derjenigen Untersuchungen, die auf Grund einer kardiovaskulären Indikation, beziehungsweise nach dem ersten Herzinfarkt erfolgt sind. Die Dosisverteilung bei den Fällen hat sich derjenigen bei den Patienten angenähert. Jedoch ist es nach wie vor sichtbar, dass der Anteil der Fälle, die höhere Dosiswerte für das Herz erreichen, deutlich, aber nicht mehr signifikant größer ist (in der Auswertung zählen Fälle und Kontrolle je zu 50 %).

Herzdosiswerte der einzelnen Untersuchungen ohne KHK-Indikation							
Untersuchung	Gruppe	Mittel mSv	Median mSv	STD mSv	Max mSv	Anz (>0 )	p
Konv.	F	4,9 (-0,2)	3,0	7,7	68,0	200 (191)	
Röntgen	K	4,0 (0)	2,2	6,3	49,7	200 (191)	0,04 (0,03)
CT	F	10,3 (-2,5)	0	43,8	373,3	200 (45)	
Unters.	K	3,7 (-0,2)	0	13,4	126,6	200 (19)	0,28 (0,50)
nuklearned.	F	1,2 (-2,0)	0	4,7	35,3	200 (55)	
Unters.	K	0,7 (-0,1)	0	3,0	21,0	200 (60)	0,69 (0,48)
<b>gesamte</b>	F	16,1 (-30,0)	3,6	64,9	377,5	200 (191)	
<b>Herzdosis</b>	K	8,1 (-4,6)	3,1	15,4	129,3	200 (192)	0,06 (0,06)

**Tabelle 3.16.:** Ergebnisse der Organdosiswerte für das Herz für die jeweiligen diagnostischen Untersuchungen und die gesamte Herzdosis im Vergleich der Fälle zu Kontrollen, ohne Berücksichtigung derjenigen Untersuchungen, die auf Grund kardiovaskulärer Indikationen gemacht worden sind. Der Rückgang der Mittelwerte ist als Differenz zu den ungefilterten Werten (vergleiche Tabelle 3.8 auf Seite 125) in Klammern angegeben. In der Spalte zu den Anzahlen (Anz) sind in Klammern die Anzahl der Personen, für die eine Herzdosis größer als Null analysiert wurde (der dazugehörige p-Wert ist auch angegeben). Da das Minimum der Organdosis für das Herz bei jedem Untersuchungs-Modus bei Null liegt wurde es in der Tabelle nicht explizit aufgeführt.

Ergebnisse der log. Reg. mit kontinuierlicher Herzdosisvariablen						
Modell M1	Adjustierte OR			rohe OR		
	OR	95 %KI	p	OR	95 %KI	p
Herzdosis	1,003	(0,997;1,010)	0,3059	1,006	(1,000;1,013)	0,0482
Raucher	4,218	(2,591;6,868)	<0,0001	3,963	(2,571;6,109)	<0,0001
Hypertonie	3,612	(2,222;5,871)	<0,0001	3,979	(2,590;6,113)	<0,0001
Blutfette	2,852	(1,773;4,587)	<0,0001	3,549	(2,329;5,409)	<0,0001
Diabetes	3,440	(1,507;7,853)	0,0034	5,472	(2,581;11,602)	<0,0001

**Tabelle 3.17.:** Ergebnisse der log. Reg. für die Herzdosis (pro mSv, ohne KHK Indikation) als kontinuierliche Variable unter Adjustierung mit den klassischen, als signifikant ermittelten, Risikofaktoren Hypertonie (ja/nein), Blutfette (erhöht ja/nein), Diabetes (ja/nein) und Rauchen (ja/nein). Alter und Geschlecht sind als nicht signifikante Variablen, da stratifiziert, nicht angegeben. Mit angegeben sind für diese einzelnen Variablen die rohen OR ohne Adjustierung.

Ergebnisse der log. Reg. mit dichotomer Herzdosisvariablen						
Modell M2	Adjustierte OR			rohe OR		
	OR	95 %KI	p	OR	95 %KI	p
Herzdosis	1,442	(0,567;3,664)	0,4422	2,111	(0,962;4,632)	0,0625
Raucher	4,216	(2,589;6,864)	<0,0001	3,963	(2,571;6,109)	<0,0001
Hypertonie	3,629	(2,231;5,905)	<0,0001	3,979	(2,590;6,113)	<0,0001
Blutfette	2,852	(1,773;4,588)	<0,0001	3,549	(2,329;5,409)	<0,0001
Diabetes	3,520	(1,545;8,020)	0,0027	5,472	(2,581;11,602)	<0,0001

**Tabelle 3.18.:** Ergebnisse der log. Reg. für die Herzdosis (ohne KHK Indikation) als dichotome Variable (Herzdosis größer gleich beziehungsweise kleiner 50 mSv) unter Adjustierung mit den klassischen, als signifikant ermittelten, Risikofaktoren Hypertonie (ja/nein), Blutfette (erhöht ja/nein), Diabetes (ja/nein) und Rauchen (ja/nein). Alter und Geschlecht sind als nicht signifikante Variablen, da stratifiziert, nicht angegeben. Mit angegeben sind für diese einzelnen Variablen die rohen OR ohne Adjustierung.

### 3.5. Diskussion zur Machbarkeitsstudie

Die einzelnen Punkte zur Auswertung der Fall-Kontroll-Studie insbesondere zur Datenerhebung und Validierung wurden bereits im Ergebnisteil zur besseren Übersicht diskutiert, daher wird in diesem Kapitel eine grobe Zusammenfassung und ein Endresultat zur Machbarkeit gegeben.

In Tabelle 3.19 sind die wichtigsten Faktoren, das heißt die Datenerhebung per Fragebogen und die verschiedenen Validierungen, für die Bewertung der Erfassbarkeit speziell für die retrospektive Strahlenanamnese aufgeführt.

Datenquelle	Vorgehensweise	Erfolg		Empfehlung
		Qualität	Vollständigkeit	
umfangreicher Fragebogen*	Abfragung von Datum, Ort, Grund, Art und Häufigkeit der Strahlenexposition	Datum ausreichend genau, Art und Häufigkeit der Exposition schlecht	Abhängig von der Indikation (Routine oder schwere Krankheit/Unfall), Erinnerungsvermögen schlechter je weiter zurückliegend	mit entwickeltem Fragebogen ist ein Basisdatensatz gut aufzubauen
zusätzliche Validierung durch Hausarzt	Abfragung von Datum, Ort, Grund, Art und Häufigkeit der Strahlenexposition	nur bedingt auswertbar	nicht gegeben	als Ergänzung möglich aber nicht erforderlich
zusätzliche Validierung durch Patientenakten im Krankenhaus	Einsicht in Akten, Datenbanken, Dosisprotokollen, Arztbriefen etc.	sehr gut	nicht gegeben bei weit zurückliegenden Behandlungen und von anderen Krankenhäusern	Vollständigkeit durch zeitintensive Recherche erreichbar und unbedingt erforderlich
Rekonstruktion durch Empfehlungen zur Diagnostik/Therapie	SSK Orientierungshilfen, Leit-, Richtlinien, Spezialisten	keine individuelle Dosimetrie, aber Zusatzinformation/ Orientierung	nicht gegeben	als Zusatzmaßnahme ohne großen Zeitaufwand brauchbar

**Tabelle 3.19.:** Machbarkeit und Erfassbarkeit der diagnostischen Strahlenexposition des Herzens mit Hilfe retrospektiver Anamnese.

(\*Siehe Anhang)

### 3.5.1. Bewertung der Ergebnisse zur Strahlenexposition

Da es bisher keine Studien gibt, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer Strahlenexposition im Niedrigdosisbereich und KHK belegen können, zudem auch bis zu dieser Arbeit keine Herzdosiswerte betrachtet worden sind, ist es schwierig die Ergebnisse exakt zu interpretieren und zu vergleichen.

Es wäre jedoch möglich, dass gerade die für diagnostische Maßstäbe hohen Strahlenexpositionen bei bereits bestehenden arteriosklerotischen Veränderungen prozessbeschleunigende Wirkungen haben und somit einerseits das Auftreten eines akuten Infarkts schneller erfolgt als es sonst der Fall wäre oder andererseits ein weiterer Reinfarkt initiiert oder ebenfalls beschleunigt wird. Dem gegenüber ist zu berücksichtigen, dass KHK beziehungsweise HI selbst eine diagnostische Strahlenbelastung verursacht haben können. Diese Strahlenbelastung kann daher nicht als krankheitsverursachend angerechnet werden, da sie erfolgte, als die Krankheit bereits bestand. Daher sind die konservativen Ergebnisse aus Tabelle 3.16 auf Seite 139 als weitgehend unverzerrt anzusehen, während in den Tabellen 3.8, 3.12 und 3.14 auf den Seiten 125, 131 und 135 diagnostische Untersuchungen nach Vorliegen der Krankheit oder Krankheitsanzeichen Verzerrungen verursachen können. Zum Vergleich und für einen besseren Überblick sind in Tabelle 3.20 sämtliche Werte zur Gesamtherzdosis nochmals zusammengefasst dargestellt.

Gesamtherzdosis: zusammenfassende Tabelle					
Analyse	Gruppe	Mittelwert mSv	Median mSv	STD mSv	Originaltabelle (Seite)
<b>Rohdaten</b>	Fälle	46,1	4,8	95,0	
	Kontrollen	12,7	3,3	33,1	3.8 (125)
<b>Latenzzeit 10 Jahre</b>	Fälle	19,3	3,5	53,1	
	Kontrollen	10,7	2,5	31,9	3.12 (131)
<b>ohne HI-bedingte Untersuchungen</b>	Fälle	22,6	3,9	54,2	
	Kontrollen	12,7	3,3	33,1	3.14 (135)
<b>ohne KHK- Indikation</b>	Fälle	16,1	3,6	64,9	
	Kontrollen	8,1	3,1	15,4	3.16 (139)

**Tabelle 3.20.:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Gesamtorgandosiswerte für das Herz im Vergleich der Fälle zu Kontrollen für die jeweiligen Analyseverfahren.

### 3.5.2. Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

Wie bereits in dem einführenden Kapitel erwähnt, sind die Ergebnisse aus dem Niedrigdosisbereich mit einer großen Unsicherheit behaftet. Auf Grund der verschiedenen definierten Endpunkte, der nicht auf die Herzdosis ausgerichteten Dosimetrie und ethnischer Unterschiede, ist ein direkter Vergleich des Ergebnisses dieser Arbeit mit anderen Studien nicht möglich und kann daher nur approximiert werden. Da die Ergebnisse zu Herzkrankheiten aus der Life Span Study (LSS) die möglicherweise fundiertesten Schätzwerte liefern, auf die sich auch nationale und internationale Stellen berufen, wird der in dieser Studie ermittelte Wert für das zusätzliche relative Risiko ('excess relative risk', ERR) von  $0,14 \text{ Gy}^{-1}$  (bezogen auf die gewichtete Organdosis entspricht  $\text{Gy} = \text{Sv}$ ) für Mortalität verwendet [14]. Ein ähnlicher ERR-Wert ( $0,12 \text{ Gy}^{-1}$ ) lässt sich für die Inzidenz ischämischer Herzkrankheiten innerhalb der Majakkohorte finden [36]. Da dieser aber erst ab einer Dosisgröße von 1 Gy signifikant wird, soll er lediglich als zusätzlicher Vergleich aufgeführt werden. In dieser Abschätzung wird von einem linearen Dosis-Wirkungsmodell ohne Schwelldosis und, entsprechend der Empfehlungen der Strahlenschutzkommission SSK, ohne Modifikation durch einen Dosis- und Dosisraten-Effektivitätsfaktor (DDREF), ausgegangen. Bei einem ERR von  $0,14 \text{ Sv}^{-1}$  und einer Mortalitätsrate für Herzinfarkt bei Männern von 120 pro 100.000 männlichen Einwohner, beziehungsweise bei Frauen von 50 pro 100.000 weiblichen Einwohnern ohne Strahlenexposition (aktuelle Daten aus dem Augsburger Herzinfarktregister, Berichtszeitraum 2008 bis 2010, siehe [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) würden die Mortalitätsrate bei einer Herzdosis von 46 mSv (mittlere Herzdosis bei den Fällen, Tabelle 3.8) um 0,6 % ansteigen. Somit würden pro 100.000 Einwohner zusätzlich 0,72 Männer und 0,30 Frauen an einem Herzinfarkt sterben. Bezogen auf die mittlere Herzdosis der Kontrollen von 13 mSv ergäbe sich ein Anstieg der Mortalitätsrate um 0,2 % (bei beiden Berechnungen wird angenommen, dass das ERR unterhalb 0,5 mSv signifikant ist).

Setzt man jedoch die maximale Herzdosis von 519 mSv an, die bedingt durch koronarangiographische Untersuchungen innerhalb der Fallgruppe zu Stande gekommen ist, ergäbe sich ein Anstieg der Mortalitätsrate um 7,3 %. Somit würden pro 100.000 Personen zusätzlich 8,76 Männer und 3,65 Frauen durch einen strahlenbedingten Herzinfarkt sterben. Bei dieser Intervention steht der Nutzen selbstverständlich im Vordergrund, des Weiteren besteht bereits eine Vorerkrankung des Herzens. Es kann aber aus der heutigen Sicht nicht ausgeschlossen werden, dass beschleunigende Effekte einer (für diagnostische Verhältnisse hohen) Strahlenexposition auf das Herz zu einem früheren Tod führen könnten.

Ausgehend von den Ergebnissen unter Ausschluss der herzinfarktbedingten Untersuchungen ergeben sich für Fälle und Kontrollen mit circa 365 mSv ähnliche maximale Herzdosiswerte. Eine Risikoabschätzung würde daher für beide Gruppen einen Anstieg der Mortalitätsrate um 5,11 % ergeben.

Basierend auf den Inzidenzangaben aus der Majakkohorte mit einem ERR von  $0,12 \text{ Gy}^{-1}$  würde die Inzidenzrate um fast den gleichen Prozentwert wie bei der Mortalitätsrate ansteigen.



Laut den Daten aus dem Augsburger Herzinfarktregister mit einer Inzidenz für Herzinfarkt von 262 Männern und 97 Frauen pro 100.000 Einwohner (aktuelle Werte aus dem Berichtszeitraum 2008 bis 2010, siehe [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) ergäbe sich die doppelte Anzahl zusätzlicher Inzidenzfälle im Vergleich zur Mortalität.

Diese hier aufgestellten Berechnungen wären aussagekräftig insofern sich in zukünftigen Studien signifikante Ergebnisse unterhalb von 1 Gy zeigen lassen. Zudem wären die Abschätzungen wesentlich optimierter und aussagekräftiger, wenn die Herzdosiswerte berechnet werden würden.

Ob der in dieser Arbeit berechnete Effekt, oder eine Modifikation der ERR aus der LSS, oder ein ganz anderes Modell der tatsächlichen Risikoerhöhung von strahlenbedingten Herzkrankheiten entspricht, wird die Zukunft zeigen.

### 3.5.3. Stärken und Schwächen des Gesamtkonzepts

Im Laufe der Arbeit zeigten sich Vor- und Nachteile des Konzepts. Da die Dosimetrie ein wesentlicher Bestandteil einer epidemiologischen Risikoabschätzung ist, wird die Machbarkeit der Studie von den Ergebnissen und Unsicherheiten der Dosimetrie wesentlich beeinflusst. Aus diesem Grund werden die Stärken und Schwächen eigens betrachtet.

#### 3.5.3.1. Stärken und Schwächen der retrospektiven Dosimetrie

Der größte Vorteil der retrospektiven Dosimetrie ist, dass sie ein Werkzeug darstellt, mit dem diagnostischen Untersuchungen, die in der Vergangenheit stattgefunden haben, eine Dosis zugeordnet werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals explizit die Organdosis für das Herz nach Art der Strahlenexposition (radiologisch, nuklearmedizinisch oder strahlentherapeutisch) und dem Untersuchungszeitpunkt quantifiziert werden.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass selbst bei unvollständig vorliegenden Untersuchungsbeziehungsweise Dosisprotokollen die keine individuelle Dosimetrie ermöglichen, Mittelwerte und die zugehörigen Unsicherheitsgrenzen zugeordnet werden können. Grundsätzlich sollte bei vorhandenen und vollständigen Daten eine individuelle Dosimetrie durchgeführt werden. Diese ist allerdings zeit-, personal und damit kostenintensiv. Dies bedeutet natürlich, dass nicht die selbe Datenqualität wie bei einer prospektiven Dosimetrie erreicht werden kann.

Jedoch ist die retrospektive Dosimetrie auch bei prospektiven Studien für eine optimale Datenqualität unerlässlich, da in der Regel vergangene diagnostische Strahlenexpositionen nicht ausgeschlossen werden können. Dies wäre bestenfalls denkbar wenn die Datenerhebung an Probanden bereits im Säuglingsalter erfolgen würde.

### 3.5.3.2. Stärken und Schwächen des Fall-Kontroll-Ansatzes

Vorteil einer Fall-Kontroll-Studie ist die Möglichkeit einer verhältnismäßig schnellen Datenerhebung ohne jahrelangem Beobachtungszeitraum, wie es bei prospektiven Studien notwendig ist. Zudem ist sie häufig durch weniger Personal durchführbar und kann somit mit geringerem Kostenaufwand zum Erfolg führen.

Fall-Kontroll-Studien weisen jedoch auch einige Schwächen auf. Sie zeigen auf Grund des retrospektiven Ansatzes häufig statt einer Ursache- und Wirkungsbeziehung lediglich eine mögliche Korrelation zwischen Exposition und Erkrankung. Die Reihenfolge der Exposition und Erkrankung kann dabei nicht sauber getrennt werden. Die Vollständigkeit der gesammelten Daten kann nicht gewährt werden, was zu einer fehlerbehafteten Auswertung führen kann. Zudem bergen sie in sich die Gefahr von systematischen Fehlern, auch Bias genannt, beeinflusst zu werden.

Das in dieser Arbeit angestrebte Gruppen-Matching mit Stratifizierung nach Alter und Geschlecht diene einer bestmöglichen Gleichverteilung in Bezug auf diese Variablen. Diese Stratifizierung und die Tatsache, dass das Kontroll-Kollektiv populationsbasiert war, beziehungsweise die Herzinfarktpatienten als Fälle konsekutiv rekrutiert wurden, sollte einem möglichen Selektionsbias entgegenwirken.

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist der Informationsbias, der einerseits auf ein unterschiedliches Erinnerungsvermögen der Probanden innerhalb des Fall- beziehungsweise Kontrollkollektivs (Recall-Bias), oder durch Fehlinformationen durch Angehörige oder Freunde resultiert. Bei direkten, persönlichen Befragungen der Fälle und Kontrollen, wie es in dieser Arbeit der Fall war, kann diese Problematik vermindert werden. Unterschiede des Erinnerungsvermögens kommen meist dadurch zu Stande, dass Fälle sich in einer krankheitsbedingten Stresssituation befinden, Kontrollen dagegen nicht. Diesbezüglich lässt sich bei dieser Fall-Kontroll-Studie sagen, dass sich sowohl Fälle als auch Kontrollen in einer Art Untersuchungssituation im Krankenhaus beziehungsweise Studienzentrum befanden und beide Personengruppen vorweg diverse andere Befragungen hatten. Zudem hatten weder Kontrollen, noch Fälle vor diesem Interview irgendeine Assoziation zwischen früheren diagnostischen Strahlenexpositionen und einer Herzerkrankung und waren daher gleichermaßen mit diesen Fragen konfrontiert.

## 4. Ausblick

Das Studiendesign der Wahl ist eine prospektive Kohortenstudie unter Einbezug retrospektiver Dosimetrie. Dadurch können die erforderlichen Daten vollständiger und weniger fehlerbehaftet gesammelt und auch eine klare chronologische Trennung zwischen Exposition und Erkrankung erreicht werden. Als Ausblick für mögliche Folgestudien mit diagnostischer Strahlenexposition können somit folgende Empfehlungen festgehalten werden:

- Eine Dosisabschätzung zu strahlenbedingten kardiovaskulären Erkrankungen sollte über die Organdosis des Herzens erfolgen, die sich wiederum durch Verwendung der neuen Konversionsfaktoren mit Voxel-Phantomen optimieren lässt
- Bezüglich der Größe der Herzdosis sind konventionelle Röntgenaufnahmen nur retrospektiv relevant, heutzutage haben CT-Untersuchungen vor allem auf Grund des breiten Anwendungsgebietes den größten Beitrag zur medizinisch-diagnostischen Exposition innerhalb der Bevölkerung
- Eine Dosimetrie auf alleiniger Grundlage der Patientenaussagen ist nicht ausreichend quantifizierbar und sollte mit den erwähnten, verlässlichen Validierungsmöglichkeiten vervollständigt werden
- Eine prospektiv angelegte Studie wäre auf Grund der heutigen dosimetrischen Datenlage und zur Analyse möglicher Latenzzeiten besser geeignet, wobei auch die Möglichkeit besteht, die Verwendung von Röntgenpässen in das Studiendesign einzubeziehen und durch regelmäßige Befragungen aktuelle Untersuchungssituationen zu erfassen, bevor sie eventuell in Vergessenheit geraten
- Der Endpunkt müsste eventuell vor der Manifestation eines akuten Herzinfarkt gelegt werden, insofern sich eine einheitliche Definition und Diagnostik finden lässt und Untersuchungen, die auf Grund einer diagnostizierten beginnenden KHK gemacht wurden, von anderen klar zu differenzieren sind.

Sämtliche genannten Faktoren sprechen für die Realisierung einer prospektiven Studie. Dazu müssten junge Erwachsene rekrutiert werden, bei denen einerseits in der Vergangenheit wenige Untersuchungen mit ionisierender Strahlung gemacht wurden. Andererseits ist zu erwarten, dass das Erinnerungsvermögen für solche Untersuchungen die auch entsprechend schwere Indikationen bedürfen valide ist. Somit könnten prospektiv die Strahlenexpositionen erfasst, mögliche Latenzzeiten analysiert und verschiedene Endpunkte betrachtet werden.

Entsprechend dem in dieser Arbeit verwendeten Fragebogen könnten somit die wichtigsten relevante Daten erfasst und durch regelmäßige Follow-ups ergänzt werden. Eventuell wäre eine instantane Datenerfassung per Selbstangabe der Teilnehmer über eine konfigurierte Internetplattform möglich. Zusätzlich könnte die Verteilung entsprechend entwickelter Röntgenpässe zur Erfassung dosisrelevanter Parameter, was gerade bei CT-Untersuchungen sehr wichtig ist, eine Möglichkeit zur Validierung bieten. Da für dieses Studiendesign die Fallzahlen entsprechend hoch sein müssen, wäre eine bundesweite Erfassung von Studienteilnehmern Voraussetzung. Überlegung wäre hierfür die Integration in die bereits geplante "nationale Kohorte", die im Jahr 2013 starten soll und bundesweit 200.000 Personen zur Analyse umfassender Gesundheitsaspekte per Zufallsprinzip rekrutieren und regelmäßig nachverfolgen will. Somit könnte auf Personal mit entsprechendem Know-how, geplante Studienteilnehmer aus der Gesamtbevölkerung Deutschlands und auf ein durchdachtes Studienkonzept zurückgegriffen werden und auch weitere Risikofaktoren, Krankheiten und Lebensumstände ohne Mehraufwand berücksichtigt werden.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnten dosimetrische Methoden und ein epidemiologisches Studiendesign zu einer retrospektiven Strahlenanamnese sinnvoll zusammengeführt werden.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Rekonstruktion der Organdosis für das Herz aus aktuellen Untersuchungsprotokollen mit den zur Verfügung stehenden Mitteln, in diesem Fall über Konversionsfaktoren, auch retrospektiv möglich und bei einer größeren Studie zum strahlenbedingten Risiko von Herz- Kreislauferkrankungen einsetzbar ist. Die retrospektive Dosimetrie erfolgte durch Anpassung der zeitlichen Entwicklung der diagnostischen Referenzwerte und für konventionelle Projektionsradiographie durch Verwendung der publizierten Multiplikationsfaktoren.

Für die Abschätzung standardisierter Herzdosiswerte für die verschiedenen diagnostischen Verfahren wie Projektionsradiographie, CT- und Herzkatheteruntersuchungen (HKU) erfolgte eine statistische Auswertung zahlreicher Dosisprotokolle aus aktuellen Untersuchungen im Klinikum Augsburg, die auf Grund weitestgehend standardisierter Verfahren deutschlandweit übertragbar sind. Für CT-Untersuchungen wurden zwei verschiedene Methoden zur Organdosisbestimmung verwendet, wobei sich bei der Dosimetrie über die Luftkerma (Messgröße für Dosis frei Luft) oder direkt aus den Dosisangaben der Untersuchungsprotokolle kein großer Unterschied feststellen ließ. Bei HKU, die mit einer sehr hohen Dosis für das Herz verbunden sind, konnte gezeigt werden, dass die mit einer größeren Unsicherheit verbundene Abschätzung mit der genauen Berechnung im Rahmen der Toleranzbereiche übereinstimmt. Für nuklearmedizinische Diagnostik war die ebenfalls standardisiert applizierte Aktivität der verschiedenen Radiopharmaka unter Berücksichtigung des Uptakes (Aufnahme) entscheidend für die Herzdosis.

Des Weiteren wurden für anschließende Studien Möglichkeiten zur Verbesserung der Organdosisbestimmung aufgezeigt. Mit Hilfe neuerer Konversionsfaktoren basierend auf Voxel-Phantomen lässt sich die Dosimetrie noch weiter optimieren. Auf Grund der noch nicht ausreichenden Datenlage konnten diese neuen Konversionsfaktoren zwar nicht vollständig integriert werden, es konnte aber gezeigt werden, dass bei der Verwendung der alten Konversionsfaktoren generell mit einer Dosisunterschätzung zu rechnen ist. Daher ist in zukünftigen Studien eher mit höheren Herzdosiswerten zu rechnen.

Selbst bei Strahlentherapien wird auch heute noch das Herz nicht verbindlich als Risikoorgan definiert. Da hierbei relativ hohe Dosiswerte im Vergleich zur Diagnostik auftreten, war es für das Dosimetriekonzept wichtig, die Strahlentherapie als gesonderten Punkt zu integrieren, um

sowohl die zeitliche Entwicklung der Strahlenexposition auf das Herz nachvollziehen und auch Angaben für heutige Bestrahlungsmethoden aufzeigen zu können. Da gerade in diesem medizinischen Bereich eine individuelle Planung angepasst an die unterschiedlichen Gegebenheiten der Patienten unbedingt erforderlich ist, sollte zur Interpretation dieser Arbeit die Methodik im Vordergrund stehen und die Dosisangaben lediglich als Abschätzungen für die resultierende Größenordnung der Organdosis verwendet werden.

Fazit ist, dass für die Dosimetrie eine praktikable Methode zur Verfügung steht, mit der man in der Lage ist, die Organdosis für das Herz auf Basis heutiger Untersuchungen mit Konversionsfaktoren zu berechnen. Dieses neu entwickelte Verfahren ist auch bei retrospektiven Analysen der Dosis anwendbar.

Angewendet wurden die dosimetrischen Ansätze in einer Pilotstudie, die als Fall-Kontroll-Studie prüfen sollte, ob die Untersuchung einer Assoziation zwischen Herzinfarkt und diagnostischer Strahlenbelastung möglich ist. Auf Basis des KORA-Herzinfarktregisters in Augsburg wurde mit der epidemiologischen Unterstützung der dortigen Mitarbeiter ein Studiendesign auf Grundlage persönlicher Befragungen konzipiert. Mit den dort erhobenen Angaben zu sozio-ökonomischen und klinischen Hintergründen der Patienten vervollständigte der neu entwickelte Fragebogen zur Strahlenanamnese die erforderliche Information. Es hat sich gezeigt, dass ohne weitere Validierungsmaßnahmen zur Strahlenanamnese keine ausreichend verlässlichen Angaben gesammelt werden können, die für eine möglichst genaue Rekonstruktion der Organdosis erforderlich sind. Dabei hat sich aber auch herausgestellt, dass eine Validierung über Hausärzte nicht ergiebig ist und daher darauf verzichtet werden kann. Stattdessen sollte der Weg über archivierte Patientenakten, sowie Leitlinien, SSK-Orientierungshilfen und Beratung durch Fachärzte/Spezialisten gegangen werden.

In Verbindung mit der Dosimetrie lässt sich zusammenfassend feststellen, dass für eine entsprechende Datenqualität mit individueller Dosimetrie und möglichst geringen Unsicherheiten zeitaufwendige Recherchen erforderlich sind und ferner die Anzahl der Befragten für statistisch signifikante Ergebnisse entsprechend hoch sein muss. Unter Berücksichtigung dieser Anforderungen kann eine Machbarkeit bestätigt werden.

Weiterhin fanden sich Hinweise, dass eine Strahlenexposition im Niedrigdosisbereich tatsächlich mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko assoziiert sein könnte, was aber nicht primäres Ziel dieser Arbeit war.

Nach Ausschluss herzfarktbedingter, sowie bereits vorhergehender kardiovaskulär indizierter Untersuchungen war nach wie vor ein Trend zu höheren Gesamtdosiswerten für das Herz innerhalb der Fallgruppe zu sehen, der Hinweise aus der Literatur auf ein tatsächlich vorhandenes erhöhtes Risiko unterstützt. Wegen der begrenzten statistischen Aussagekraft der vollzogenen Pilotstudie ist eine weitergehende Interpretation nicht möglich. Der Einbau einer Latenzzeit, der aus strahlenbiologischen Gründen zu rechtfertigen ist, war für das retrospektive Studiendesign zusätzlich mit großem Informationsverlust behaftet.

Aus methodischen Gründen ist zur Beantwortung der Frage eines strahlenbedingten Risikos von Herz- Kreislauferkrankungen ein anderer Ansatz als die hier gewählte Fall-Kontroll-Studie indiziert. Daher wurde im Ausblick eine prospektive Kohortenstudie als das Studiendesign der Wahl empfohlen, wobei auch retrospektive Dosimetrie mit einbezogen werden muss, insofern vergangene medizinische Strahlenexpositionen in der Kohorte nicht ausgeschlossen werden können.

Strahlenexpositionen in der Diagnostik sind und bleiben unumgänglich und können jeden einzelnen Menschen ein Leben lang mehr oder weniger oft mit größerer oder kleiner Organdosis für das Herz betreffen. Ob dabei auf Dauer kardiovaskuläre Schäden induziert werden und wie genau diese Schäden biologisch analysierbar sind, bleibt Aufgabe zukünftiger interdisziplinärer Studien und Forschungsarbeiten. Dass der Weg über die Herzorgandosis nicht nur im diagnostischen Bereich in die richtige Richtung geht und auch das benötigte Werkzeug zur Verfügung steht, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden.





## 6. Conclusion

With this thesis a practicable combination of dosimetric methods and an epidemiological study design for a retrospective radiation anamnesis was achieved.

For the first time it was possible to show that a reconstruction of the organ dose for the heart from current examination records even for retrospective considerations with available methods, in this case conversion factors, is possible and applicable for larger studies concerning the risk of radiation-induced cardiovascular diseases. A retrospective dosimetry was determined by including time-variant definitions of diagnostic reference values and using published multiplication factors for conventional projection radiography.

A statistical analysis of numerous dose records of actual examinations in the Klinikum Augsburg was made to estimate standardized heart dose values for different diagnostic methods such as projection (plain) radiography, CT and cardiac catheter examinations. Because of widely standardized techniques these values are nationally implementable. For CT examinations, two different methods to determine heart dose were used. There was negligible difference between dosimetric calculations with air-kerma (measurement value for the dose free in air) and dose values from examination records. Cardiac catheter examinations are associated with a huge heart dose and it could be shown that estimations with a higher uncertainty coincide with exact calculations within the tolerance range. For nuclear medical diagnosis, the likewise standardized applied activity of different radiopharmaceuticals and the consideration of their uptake was essential for the heart dose calculations.

Furthermore, possible improvements in the estimation of the heart dose were shown in subsequent studies. With the help of new conversion coefficients based on voxel phantoms a better optimization of the dosimetry can be achieved. Because of insufficient data these new conversion coefficients were not completely integrated, but a general underestimation of the heart dose could be shown by using former conversion coefficients. Consequently in future studies higher heart doses can be expected.

Even in radiation therapy, the heart is not yet defined as an organ at risk. Because dose values are much higher compared to diagnostic examinations, it was important to include radiation therapy into the dosimetric concept separately. Thus the development over time of the radiation exposure of the heart as well as dose values occurring from current radiation methods could be revealed. Especially in this medical field, an individual dose planning is essential taking patient specific parameters into account. Therefore methodology should prevail in this part of

the thesis and the stated dose values should only be interpreted as an assessment of the order of magnitude of the organ dose.

From the dosimetry part it can be concluded that this thesis provides an applicable method that can be used to calculate organ dose of the heart based on current examinations using the stated conversion coefficients. This innovative technique is also useful and applicable in retrospective dose analyses.

The dosimetric results were implemented into a pilot study. Designed as a case-control study it should test its feasibility to examine the relation between heart attack and diagnostical radiation exposure. Based on the 'KORA- Herzinfarktregister' of the city of Augsburg and with epidemiological support of the local staff, the set-up of a study design for face-to-face interviews was created. To complete the newly developed questionnaire for radiation anamnesis, data from socio-economic and clinical background of the patients were collected. It could be shown that without any validating measures from the radiation anamnesis, the collected data are not reliable enough for an precise reconstruction of the organ dose. In this regard it turned out that validation with general practitioners is not efficient and can be abandoned. Instead of that using, archived patient files, guidance publications, orientation guides from the German SSK and advice by (medical) specialists is the method of choice.

Considering dosimetry and epidemiology, the final result is that time-consuming research is necessary in order to gain appropriate data quality for individual dosimetry and to minimize uncertainties.

Moreover, there must be an appropriate number of responders for statistically significant results. In consideration of these requirements, the feasibility can be confirmed.

Furthermore, an indication could be provided that there is an association between a higher risk of heart attack and low-dose radiation exposure. But this was not the main goal of this thesis.

After excluding examinations due to heart attack as well as former cardiovascular disorders, still a trend towards higher total dose values within the case group could be seen. This trend supports the literature giving hints that a higher risk could really exist. Because of the limited statistical explanatory power of the pilot study further assumptions are not possible. Including a latency time, which is justified by radiation biological reasons, gives another loss of information for the retrospective study design.

For methodical reasons, another approach than the chosen case-control- study is required in order to answer the question whether or not there is a radiation induced risk for cardiovascular diseases. So a prospective cohort study as the method of choice was recommended in the outlook. But still retrospective dosimetry has to be included, unless previous medical radiation exposures within the cohort can be excluded.

Diagnostical radiation exposures are and will be unavoidable and can affect every single human more or less often with greater or smaller organ doses to the heart. Whether or not

cardiovascular damages can be induced in the follow up and how precisely these damages can be biologically analyzed, remains a task for future interdisciplinary studies and research. This thesis showed that using organ dose of the heart, not only from diagnostical purposes, is leading to the right direction it is providing the necessary tools.



## Danksagung

An erster Stelle danke ich Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig Maximilians Universität München, Lehrstuhl für Epidemiologie, der mir die Möglichkeit gab diese Dissertation unter seiner Betreuung erfolgreich zu realisieren. Er half sehr engagiert bei der Planung und Durchführung und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Besonderer Dank gilt Dipl. Phys. Jürgen Kopp vom Klinikum Augsburg, Stabstelle Medizinische Physik und Strahlenschutz, der mit herausragender und unermüdlicher Initiative nicht nur die dosimetrische Arbeit am Klinikum Augsburg meisterhaft anleitete und immer ein offenes Ohr für auftretende Probleme hatte. Sein Engagement und seine motivierenden und anregenden Diskussionen weiß ich sehr zu schätzen.

Ebenfalls sehr zu Dank verpflichtet bin ich PD Dr. Christa Meisinger vom Herzinfarktregister Augsburg, die mich sehr herzlich in ihr Team aufgenommen hat und mit deren Unterstützung für den epidemiologischen Teil der Arbeit ich jederzeit rechnen durfte. Die Befragungen der Fälle und Kontrollen wäre ohne die Hilfe von Claudia Greschik, Petra Heilander, Gisela Sietas, Christine Winter und dem Rest des Teams nicht möglich gewesen.

Ein ganz großes Dankeschön geht an Dipl. Math. Maria Zankl und Dr. Helmut Schlattl vom Helmholtz Zentrum München, Department of Radiation Sciences, Research Unit Medical Radiation Physics and Diagnostics, die mir ihre Berechnungen aus den Monte-Carlo Simulationen für Herz-Konversionsfaktoren zur Verfügung stellten und somit einen wichtigen Beitrag zur Realisierung der Dosimetrie leisteten.

In gleichem Maße bin ich Dr. Heiner von Boetticher aus dem Klinikum Links der Weser, Institut für Radiologie, für die Bereitstellung seiner Arbeiten, insbesondere den radiologischen Multiplikationsfaktoren zur retrospektiven Dosimetrie sehr zu Dank verpflichtet.

Dr. Georg Stamm aus der Medizinischen Hochschule Hannover, Institut für Radiologie, gilt ebenfalls mein Dank für die zur Verfügung Stellung seines Excel-Programm 'CT-Expo'.

Allerherzlichsten Dank zolle ich meinen Kollegen aus der Epidemiologie, Medizin und Medizinphysik, die mir jederzeit beratend zur Seite standen und mir ihr umfangreiches Fachwissen zur Verfügung stellten. Darunter seien vor allem Dr. Jens Baumert, Dipl. Phys. Gebhard Östreicher, Andreas Stammel, Dipl. -Geophys. Renate Walter, Albert Weishaupt und Dr. Hermann Wengenmair zu nennen, ohne nicht alle meine anderen wunderbaren Kollegen zu vergessen die, leider beziehungsweise Gott sei Dank so zahlreich, auf dieser Liste leider keinen Platz haben.

Meinem Bruder, meiner Schwester und dem besten Vater der Welt danke ich für die Motivation und unermüdliche Unterstützung während der ganzen, oft sehr anstrengenden Zeit.

Das diesen Ergebnissen zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 02NUK007B gefördert. Ohne die Unterstützung des Kompetenzverbunds Strahlenforschung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.



# Literaturverzeichnis

- [1] Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) *Die Empfehlungen der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) von 2007: ICRP-Veröffentlichung 103 verabschiedet im März 2007*. ICRP-Veröffentlichung deutsche Ausgabe BfS-Schriften, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2009082154>, (2009)
- [2] *Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz, Bd.1, Grundlagen*. Teubner Verlag, Auflage:4, (2001)
- [3] Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2*. National Research Council of the National Academies, The National Academic Press, (2006)
- [4] Breckow J und Kellerer AM, *Wirkungen kleiner Strahlendosen*. Physik in unserer Zeit, 21. Jahrg (2), (1990)
- [5] Hoffmann W und Boetticher von H, *Niedrigdosiseffekte in der Röntgendiagnostik: Ergebnisse neuer epidemiologischer Studien*. 39. DGMP Tagung, Oldenburg, (2008)
- [6] Strahlenschutzkommission (SSK), *Low-dose Extrapolation of Radiation-Related Cancer Risk*. Stellungnahme der SSK, Verabschiedet auf der 200. Sitzung der SSK (2005)
- [7] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), *Sources and Effects of Ionizing Radiation*. UNSCEAR Report to the General Assembly with Scientific Annexes. Vol.II: Effects, United Nations, New York, (2000)
- [8] National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) *Evaluation of the Linear-Non threshold Dose-Response Model for Ionizing Radiation*. NCRP Report No. 136. , Bethesda MD, (2001)
- [9] Buchert G, Czarwinski R, Keul A, Kraus W, Martini E und Ruehle H, *Strahlenschutz. Kompendium der Sommerschule Strahlenschutz*, Hoffmann Verlag Berlin, 7. Auflage (2001)
- [10] Schultz-Hector S and Trott KR , Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **67**, 10-18 (2007)
- [11] Lauk S and Trott KR , Endothelial cell proliferation in the rat heart following local heart irradiation. *Int J Radiat Biol*, **57**, 1017-30 (1990)

- [12] Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyamac A and Mabuchi K, Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Rad Res*, **160**, 381-407 (2003)
- [13] Shimizu Y, Kato H, Schull WJ and Hoel DG, Studies of the Mortality of A- Bomb Survivors. 9. Mortality. 1950-1985: Part 3. Noncancer Mortality Based on the Revised Doses (DS86). *Radiat Res*, **130**, 249–266 (1992)
- [14] Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, Kasagi F, Suyama A, Soda M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Moriwaki H, Hayashi M, Konda M and Shore RE, Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ*, 340;b5349 (2010)
- [15] Yamada M, Wong F L, Fujiwara S, Akahoshi M and Suzuki G, Noncancer Disease Incidence in Atomic Bomb Survivors, 1958–1998. *Radiat Res*, **161**, 622–32 (2004)
- [16] McGale P and Darby SC, Low Doses of Ionizing Radiation and Circulatory Diseases: A Systematic Review of the Published Epidemiological Evidence. *Radiat Res*, **163**, 247-57 (2005)
- [17] Darby SC, McGale P, Taylor CW and Peto R, Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*, **6**, 557-65(2005)
- [18] United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), Effects of ionizing radiation. *UNSCEAR Report to the General Assembly with Scientific Annexes*, United Nations, New York, (2008)
- [19] Burns RJ, Bar-Shlomo BZ, Druck MN, Herman JG, Gilbert BW, Perrault DJ and McLaughlin PR, Detection of radiation cardiomyopathy by gated radionuclide angiography. *Am J Med*, **74**, 297-302(1983)
- [20] Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK and Schnittger I, Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Hear J*, **150**, 977-82 (2005)
- [21] Adams M, Hardenbergh PH, Constine LS and Lipshultz SE, Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol*, **45**, 55-57 (2003)
- [22] Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K and Holowaty E, Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **43**, 755-61 (1999)
- [23] Russell NS, Hoving S, Heeneman S, Hage JJ, Woerdeman LAE, de Bree R, Lohuis PJFM, Smeele L, Cleutjens J, Valenkamp A, Dorresteijn LDA, Dalesio O, Daemen MJ and Stewart FA, Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. *Radiother Oncol*, **92**, 477-83(2009)



- [24] Gutt R, Correa CR, Hwang WT, Solin LJ, Litt HI, Ferrari VA and Harris EE, Cardiac morbidity and mortality after breast conservation treatment in patients with early-stage breast cancer and preexisting cardiac disease. *Clin Breast Cancer*, **8**, 443-48 (2008)
- [25] Correa CR, Das IJ, Litt HI, Ferrari V, Hwang WT, Solin LJ and Harris EE, Association between tangential beam treatment parameters and cardiac abnormalities after definitive radiation treatment for left-sided breast cancer. *Oncol Biol Phys*, **72**, 508-16 (2008)
- [26] Demirci S, Nam J, Hubbs JL, Nguyen T, Marks LB, Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **73**, 980-87 (2009)
- [27] Stewart FA, Heeneman S, te Poele J, Kruse J, Russell NS, Gijbels M and Daemen M, Ionizing Radiation Accelerates the Development of Atherosclerotic Lesions in APOE  $-/-$  mice and Predisposes to an Inflammatory Plaque Phenotype Prone to Hemorrhage. *Am J Pathol*, **168**, 649-58 (2006)
- [28] Hoving S, Heeneman S, Gubels MJJ, te Poele JAM, Russell NS, Daemen MJAP and Stewart FA, Single-dose and fractionated irradiation promote initiation and progression of atherosclerosis and induce an inflammatory plaque phenotype in APOE  $-/-$  mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **71**, 848-57 (2008)
- [29] Prosnitz RG, Hubbs JL, Evans ES, Zhou SM, Yu X, Blazing MA, Hollis DR, Tisch A, Wong TZ, Borges-Neto S, Hardenbergh PH and Marks LB, Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer*, **101**, 18-30 (2007)
- [30] Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Bae J-M, Engels H, Gilbert E, Gulis G, Habib RR, Howe G, Kurtinaitis J, Malker H, Muirhead CR, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, Usel M and Veress K, Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol*, **36**, 1126-35 (2007)
- [31] Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET and Shore RE, Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **76**, 656-65 (2010)
- [32] Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY, Petrov AV, Biryukov AP, Kruglova ZG, Matyash VA, Tsyb AF, Manton KG and Kravchenko JS, The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys*, **90**, 199-207 (2006)
- [33] Little MP, Tawn EJ, Tzoulaki I, Wakeford R, Hildebrandt G, Paris F, Tapio S and Elliott P, A Systematic Review of Epidemiological Associations between Low and Moderate Doses of Ionizing Radiation and Late Cardiovascular Effects, and Their Possible Mechanisms. *Radiat Res*, **169**, 99-109 (2008)

- [34] Hildebrandt G, Non-cancer disease and non-targeted effects. *Mut Res*, **687**, 73-77 (2010)
- [35] Little MP, Do non-targeted effects increase or decrease low dose risk in relation to the linear-non-threshold (LNT) model. *Mutat Res*, **687**, 17-27 (2010)
- [36] Azizova TV, Muirhead CR, Druzhinina MB, Grigoryeva ES, Vlasenko EV, Sumina MV, O'Hagan JA, Zhang W, Haylock RGE and Hunter N, Cardiovascular Diseases in the Cohort of Workers First Employed at Mayak PA in 1948–1958. *Rad Res*, **174**, 155-68(2010)
- [37] Kreuzer M, Kreisheimer M, Kandel M, Schnelzer M, Tschense A and B. Grosche B, Mortality from cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study, 1946–1998. *Rad Environ Biophys*, **45**, 159-66(2006)
- [38] Davis FG, Boice JD, Hrubec Z, Monson RR, Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res*, **49**, 6130-36 (1989)
- [39] Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und Deutscher Bundestag Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2009: Unterrichtung durch die Bundesregierung. *Bundestagsdrucksache*, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-201103305424> (2011)
- [40] Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und Deutscher Bundestag Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2007: Unterrichtung durch die Bundesregierung. *Bundestagsdrucksache*, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-201003311025> (2008)
- [41] Galanski M, Nagel HD und Stamm G, CT-Expositionspraxis in der Bundesrepublik Deutschland. *ZVEI, Frankfurt*, 1.Auflage (2002)
- [42] Zankl M, Panzer W and Drexler G, The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods. Part VI: Organ doses from computed tomographic examinations. *GSF-Bericht 30/91, Reprinted* (1999)
- [43] Drexler G, Panzer W, Widenmann L, Williams G and Zankl M, The calculation of dose from external photon exposures using reference human phantoms and Monte Carlo methods. Part III: Organ doses in X-Ray Diagnosis. *GSF-Bericht 11/90*, (1990)
- [44] Kramer R, Vieira JW, Khoury HJ, E. Loureiro CM, Lima FRA and Hoff G, Comparison of effective dose between tomographic and mathematical phantoms for external exposures to photons.
- [45] Petoussi-Henss N, Zankl M, Fill U and Regulla D, The GSF family of voxel phantoms. *Phys Med Biol*, **47**, 89-106 (2002)
- [46] Fill UA, Zankl M, Petoussi-Henss N, Zankl M, Siebert M and Regulla D, Adult Female Voxel Models of Different Stature and Photon Conversion Coefficients for Radiation Protection. *Health Phys.*, **863**, 253-72 (2004)

- [47] Zankl M, Petoussi-Henss N and Regulla D, Organ dose conversion coefficients for external photon irradiation of male and female voxel models. *Phys Med Biol*, **47**, 2367-85(2002)
- [48] Zankl M, Panzer W and Herrmann C, Calculation OF patient doses using a human voxel phantom of variable diameter. *Radiat Prot Dos*, **90**, 155-58(2000)
- [49] Zankl M, Eckerman KF and Bolch WE, Voxel-based models representing the male and female ICRP reference adult -the skeleton. *Radiat Prot Dosim*, **127**, 174-86 (2007)
- [50] Zankl M and Wittmann A, The adult male voxel model "Golem" segmented from whole-body CT patient data. *Radiat Environ Biophys*, **40**, 153-162 (2001)
- [51] Schlattl M, Hausleiter MJ and Hoeschen C, Adult reference computational phantoms adopted by ICRP and ICRU. *Scientific Highlight, Helmholtz Zentrum Muenchen* (2010)
- [52] Zankl M, The GSF voxel computational phantom family. In: *Handbook of Anatomical Models for Radiation Dosimetry*, Taylor and Francis Group, Boca Raton London New York, 65-85(2009)
- [53] Boetticher von H und Hoffmann W, Strahlenexposition in der Röntgendiagnostik: Ein Quantifizierungsmodell für analytische epidemiologische Studien. *Z Med Phys*, **11**, 92-101 (2001)
- [54] I.A. Brix G, Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Bekanntmachung der diagnostischen Referenzwerte für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. (2003)
- [55] I.A. Noßke D, Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. (2010)
- [56] Seidenbusch M, Rekonstruktion von Organ- und Effektivdosen bei konventionellen Röntgenuntersuchungen am Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München. *Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München* (2006)
- [57] Nagel HD, Strahlenexposition in der Computertomographie. *ZVEI 1.Auflage* (1999)
- [58] Brix G, Nagel HD, Stamm G, Veit R, Lechel U, Griebel J and Galanski M, Radiation exposure in multi-slice versus single-slice spiral CT: results of a nationwide survey. *Eur Radiol*, **13**, 1979-91 (2003)
- [59] Stamm G und Nagel HD, CT-Expo - ein neuartiges Programm zur Dosisevaluierung in der CT. *Fortschr Röntgenstr* **147**, 1570-76 (2002)
- [60] Boetticher von H und Hoffmann W, A Model and Reference Data for Retrospective Dose Assessment of Organ Doses (Red Bone Marrow, Lymphatic System) in Diagnostic Radiography and Nuclear Medicine, 1946-1995. *Health Phys*, **4**, 315-31 (2007)
- [61] Loewel H und Meisinger C, Epidemiologie und demographische Entwicklung am Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland. *Med Klin*, **101**, 804-11 (2007)

- [62] Hamm CW, Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS). *Z Kardiol*, **93**, 72-90 (2004)
- [63] Bruckenberg E, Herzbericht 2009. 22. Auflage, Hannover (2010)
- [64] Koenig TR, Wolff D, Mettler FA and Wagner LK, Review: Skin Injuries from Fluoroscopically Guided Procedures: Part 1, Characteristics of Radiation Injury. *AJR*, **177**, 3-11 (2001)
- [65] Kuon E, Radiation exposure in invasive cardiology. *Heart*, **94**, 667-74 (2008)
- [66] Valetin J, Avoidance of radiation injuries from medical interventional procedures. *Ann ICRP*, **30**, 7-67 (2000)
- [67] Kuon E, Strahlenexposition in der invasiven Kardiologie. *Kardiologie*, **3**, 245-56 (2009)
- [68] Kuon E, Dahm JB, Robinson DM, Empen K, Günther M, and Wucherer W, Radiation-reducing planning of cardiac catheterisation. *Z Kardiol*, **94**, 663-73 (2005)
- [69] Stern SH, Rosenstein M, Renaud L and Zankl M, Handbook of Selected Tissue Dose for Fluoroscopic and Cineangiographic Examination of the Coronary Arteries. *HHS Publication FDA*, 95-828 (1995)
- [70] Schlattl M, Zankl M and Petoussi-Henss N, Organ dose conversion coefficients for voxel models of the reference male and female from idealized photon exposures. *Phys Med Biol*, **52**, 2123-45 (2007)
- [71] Schlattl M, Hausleiter MJ and Hoeschen C, Local organ dose conversion coefficients for angiographic examinations of coronary arteries. *Phys Med Biol*, **52**, 4393-408 (2007)
- [72] Kuon E, Glaser C and Dahm JB, Effective techniques for reduction of radiation dosage to patients undergoing invasive cardiac procedures. *Br J Radiol*, **76**, 406-13 (2003)
- [73] Deutsch E, Libson K, Vanderheyden J-L, Ketring AR and Maxon HR, The Chemistry of Rhenium and Technetium as Related to the Use of Isotopes of these Elements in Therapeutic and Diagnostic Nuclear Medicine. *Nucl Med Biol*, **13**, 465-77 (1986)
- [74] Knapp WH, Leitlinie zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie. *Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Hochschule Hannover*
- [75] Kleinhans E, Leitlinie für die Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie. *Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum der RWTH, Aachen*
- [76] International Commission on Radiological Protection, Publication 80: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Ann. ICRP*, **28**, No 3 (1998)
- [77] International Commission on Radiological Protection, Publication 53: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. *Pergamon Press*, (1988)
- [78] Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, and Marks LB; Radiation Dose-Volume Effects in the Heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **76**, 77-85 (2010)

- [79] Kretschmar UK, 3D-konformale Bestrahlung der Brust - Evaluation der Dosis- und Volumenverteilung. *Dissertation, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* (2007)
- [80] Schlattl H, Zankl M, Becker J and Hoeschen C, Dose Conversion Coefficient for CT Examinations of Adults with Automatic Tube Current Modulation. *Phys Med Biol*, **20**, 6243–61 (2010)
- [81] Hidajat N, Bestimmung und Optimierung der Strahlendosis des Patienten bei der Computertomographie - Methoden, Probleme und Lösungsmöglichkeiten. *Habilitation, Medizinische Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin* (2001)
- [82] Veit R, Panzer W, Zankl M und Scheurer C, Vergleich berechneter und gemessener Dosen an einem anthropomorphen Phantom. *Z Med Phys*, **2**, 123–26 (1992)
- [83] Kuon E, Schmitt M, and Dahm JB, Significant Reduction of Radiation Exposure to Operator and Staff During Cardiac Interventions by Analysis of Radiation Leakage and Improved Lead Shielding. *AM J Cardiol*, **89**, 44-49 (2002)
- [84] Modan B, Keinan L, Blumstein T and Sadetzki S, Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol*, **29**, 424-28 (2000)
- [85] Vano E, Gonzales L, Ten JJ, Fernandez JM, Guibelalde E and Macaya C, Skin Dose and Dose-Area Product Values for Interventional Cardiology Procedures. *Br J Radiol*, **74**, 48-55 (2001)
- [86] Pachmayr F, 99mTechnetium- MIBI- Myokardperfusions- SPECT mit simultaner 153Gadolinium- Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur. *Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München* (2004)
- [87] Al-Nahhas AA, Jafri RA, Britton KE, Solanki K, Bomanji J, Mather S, arroll MA, Al-Janabi M, Frusciante V, Ajdinowic B, Fiore F, Demena S, and Nimmon CC, Clinical Experience with 99mTc-MAG3, Mercaptoacetyl triglycine, and a Comparison with 99mTc-DTPA. *Eur J Nucl Med*, **14**, 453-62 (1988)
- [88] Strahlenschutzkommission (SSK), Strahlenschutz bei der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie/ Computer-Tomographie (PET/CT). *Stellungnahme der SSK, 204. Sitzung* (2005)
- [89] Becker N und Wahrendorf J, Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Springer (1998) Fortschreibung im Internet: [www.krebsatlas.de](http://www.krebsatlas.de)
- [90] Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Haberland J, Kraywinkel K und Wolf U, Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin (2010)

- [91] Bremer M und Karstens JH, Strahlentherapeutische Interventionen bei Leukämien. *Onkologie*, **8**, 737-39 (2002)
- [92] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Radioiodtherapie (RIT) bei benignen Schilddrüsenerkrankungen. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/003 Entwicklungsstufe 1 (2010)
- [93] Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Verfahrensanweisung zur Radioiodtherapie (RIT) beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 031/002 Entwicklungsstufe 1 (2010)
- [94] Marinelli LD, Quimby EH and Hine GJ, Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radiom Ther*, **2**, 260-81 (1948)
- [95] Kruger A und Wojnowski L, Kardiotoxizität von Anthrazyklinen – ein ungelöstes Problem. *Dtsch Arztl*, **37**, 2393-7 (2006)
- [96] Jensen BV, Skovsgaard T and Nielsen SL, Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*, **5**, 699-709 (2002)
- [97] Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) Definition: Epidemiologie strahlenbedingter Erkrankungen. <http://www.bfs.de/de/ion/wirkungen/epidem.html>
- [98] World Health Organization, Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. ISBN 9789241547178, Geneva(2007)
- [99] Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, Mittleman MA, Goldman PA, Williams LW, Tsevat J and Weinstein MC, The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA*, **277**, 535-42 (1997)
- [100] Statistisches Bundesamt Wiesbaden 2011, Gesundheit: Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland ausführliche 4-stellige ICD-Klassifikation. Artikelnummer: 5232101107015, Wiesbaden (2011)
- [101] Herzinfarkt, Mortalität, Morbidität und Letalität (Tabelle statistisch) . Daten zu Herzinfarkten in der Region Augsburg (Mortalität, Morbidität, Letalität, Vorerkrankungen, medizinische Versorgung), MONICA/KORA-Herzinfarktregister, [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
- [102] Murray DM, Hannan PJ, Jacobs DR, McGovern PJ, Schmid L, Baker WL and Gray C, Assessing intervention effects in the Minnesota Heart Health Program. *Am J Epidemiol*, **139**, 91-103 (1995)
- [103] Löwel H, Hörmann A, Döring A, Heier M, Meisinger Ch, Schneider A, Kaup U, Gösele U und Hymerl H, Heft 33 Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut (2006)

- [104] KORA <http://www.helmholtz-muenchen.de/kora/ueber-kora/index.html>
- [105] Nordlie MA, Wold LE and Kloner RA, Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*, **39**, 667-79 (2005)
- [106] Malyutina S, Bobak M, Kurilovitch S, Gafarov V, Simonova G, Nikitin Y and Marmot M, Relation between heavy and binge drinking and all-cause and cardiovascular mortality in Novosibirsk, Russia: a prospective cohort study. *Lancet*, **360**, 1448-54 (2002)
- [107] Leon DA, Shkolnikov VM and McKee M, Alcohol and Russian mortality: a continuing crisis. *Addiction*, **104**, 1630-36 (2009)
- [108] Loewel H, Stieber J, Koenig W, Thorand B, Hörmann A, Gostomzyk J und Keil U, Das Diabetes-bedingte Herzinfarktrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg Studien 1985-1994. *Diabetes und Stoffwechsel*, **8**, 11-21 (1999)
- [109] Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigo J and Lisheng L, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, **364**, 937-52 (2004)
- [110] Thefeld W, Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz*, **43**, 415-23 (2000)
- [111] Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J und Hense HW, Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen – Methoden. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.102, Heft 25 (2005)
- [112] Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L and Graham IM, Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, **24**, 987-1003 (2003)
- [113] Assmann G, Cullen P and Schulte H, Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation*, **105**, 310-315 (2002)
- [114] Orr AW, Sanders JM, Bevard M, Coleman E, Sarembock IJ and Schwartz MA, The subendothelial extracellular matrix modulates NF- $\kappa$ B activation by flow: a potential role in atherosclerosis. *J Cell Bio*, **169**, 191-202 (2005)
- [115] Harloff A, Nußbaumer A, Bauer S, Stalder AF, Frydrychowicz A, Weiller C, Hennig J and Markl M, In Vivo Assessment of Wall Shear Stress in the Atherosclerotic Aorta Using Flow-Sensitive 4D MRI. *Magn Reson Med*, **63**, 1529-1536 (2010)
- [116] Libby P, Ridker PM and Hansson GK, Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, **473**, 317-325 (2011)

- [117] Marks DS, Gudapati S, Prisant LM, Weir B, diDonato-Gonzalez C, Waller JL and Houghton JL, Mortality in patients with microvascular disease. *J Clin Hypertens*, **6**,304-09 (2004)
- [118] Lerman A, Holmes DR, Herrmann J and Gersh BJ, Mortality in patients with microvascular disease. *Eur Heart J*, **28**,788-97 (2007)
- [119] Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) Merkblatt zur Strahlenanamnese für Nuklearmedizin, auf <http://www.blaek.de/>
- [120] Merzenich H, Krille L, Hammer G, Kaiser M, Yamashita S and Zeeb H, Paediatric CT scan usage and referrals of children to computed tomography in Germany—a cross-sectional survey of medical practice and awareness of radiation related health risks among physicians. *BMC Health Serv Res*, **12**,47 (2012)
- [121] C.Weiss, Basiswissen Medizinische Statistik. Springer, 5. Auflage (2010)
- [122] Latza U, Hoffmann W, Terschüren C, Chang-Claude J, Kreuzer M, Schaffrath Rosario A, Kropp S, Stang A, Ahrens W und Lampert T, Erhebung, Quantifizierung und Analyse der Rauchexposition in epidemiologischen Studien. Robert Koch-Institut, (2005)
- [123] Bundesamt für Strahlenschutz (BfS), [www.bfs.de](http://www.bfs.de)
- [124] Strahlenschutzkommission (SSK), Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen. Empfehlungen der SSK, 208. Sitzung, Heft 51 (2006)
- [125] Strahlenschutzkommission (SSK), Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen. Empfehlungen der SSK, 231. Sitzung (2008)
- [126] Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht kardiochirurgischen Eingriffen. *Anästh Intensivmed*, **51**, 787- 98 (2010)



## **Erklärung:**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

**Machbarkeit einer Studie zum strahlenbedingten Risiko von  
Herz-/Kreislaufkrankungen auf Basis der kooperativen Gesundheitsforschung in  
der Region Augsburg (KORA)**

im Helmholtz Zentrum München am Institut für Epidemiologie unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die Promotionsordnung der Ludwig Maximilians Universität München ist mir bekannt.

München, den

---

Janina Höck



# Anhang

## A. Zusammenfassung Herzdosiswerte

Herzdosis für konv. Röntgen						
	Thorax p.a.			Thorax lat.		
	gesamt	m	w	gesamt	m	w
	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$
Mittelwert	26	28	24	120	130	110
Median	24	25	22	93	128	87
STD	11	10	12	72	79	66
Anzahl	60	29	31	33	15	18
$\Delta$	0	0	0	2	2	2
	Thorax a.p. RT			Thorax a.p. BHT		
	gesamt	m	w	gesamt	m	w
	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$
Mittelwert	116	109	122	195	204	182
Median	99	98	134	173	190	169
STD	45	54	40	74	76	72
Anzahl	10	5	5	36	21	15
$\Delta$	9	10	8	16	17	14

Herzdosis			
	BWS a.p.		
	gesamt	m	w
	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$	$\mu\text{Sv}$
Mittelwert	683	782	574
Median	574	652	498
STD	398	400	377
Anzahl	40	20	20
$\Delta$	53	61	45

**Tabelle 2.:** Aktuelle Herzdosiswerte für konventionelles Röntgen.

<b>Jahres- zahlen</b>		<b>BWS a.p.</b>		<b>Thorax p.a.</b>		<b>Thorax <math>\perp</math></b>		<b>Thorax ges.</b>	
von	bis	mSv		mSv		mSv		mSv	
		m	w	m	w	m	w	m	w
1945	1955	42,18	30,83	1,20	0,80	8,77	7,21	7,06	6,40
1956	1965	21,09	15,41	0,60	0,40	4,39	3,60	3,53	3,20
1966	1975	10,55	7,71	0,30	0,20	2,19	1,80	1,76	1,60
1976	1985	2,64	1,93	0,08	0,05	0,55	0,45	0,44	0,40
1986	2005	1,32	0,96	0,04	0,03	0,27	0,23	0,22	0,20
2006	Heute	0,78	0,57	0,03	0,02	0,16	0,13	0,16	0,14

**Tabelle 3.:** Retrospektive Dosimetrie für konventionelles Röntgen.

<b>Herzdosis für aktuelle HKU</b>			
<b>Patienten</b>	<b>Mittelwert</b>	<b><math>\Delta</math></b>	<b>Anzahl</b>
	mSv	mSv	mSv
gesamt	47,8	7,4	19
w	51,6	7,7	10
m	43,6	6,1	9
<b>Herzdosis für ältere HKU</b>			
<b>Patienten</b>	<b>Mittelwert</b>	<b><math>\Delta</math></b>	<b>Anzahl</b>
	mSv	mSv	
ges	61,0	13,3	21
w	61,2	13,4	11
m	60,8	13,3	10

**Tabelle 4.:** Herzdosiswerte für koronarangiographische Interventionen.

Organdosis für das Herz bei CT					
Untersuchung		Heute - 2006		2005 - 1975	
		Mittelwert mSv	$\Delta$ mSv	Mittelwert mSv	$\Delta$ mSv
Thorax-Abdomen	ges	20,1	1,1	33,1	1,8
	m	22,2	1,5	36,5	2,4
	w	17,8	1,4	29,2	2,4
Thorax Tu	ges	14,6	1,5	23,8	2,5
	m	15,3	1,9	24,8	3,0
	w	13,7	2,4	22,2	3,9
Thorax HR	ges	10,9	0,8	17,7	1,3
	m	11,1	0,6	18,1	1,0
	w	10,3	1,3	16,7	2,1
Pulmonalis	ges	11,5	0,4	18,7	0,6
	m	12,9	0,3	20,9	0,5
	w	10,4	0,5	16,9	0,7
Abdomen gesamt	ges	1,8	0,1	2,9	0,2
	m	1,6	0,1	2,7	0,2
	w	1,9	0,2	3,1	0,3

Tabelle 5.: Herzdosiswerte für aktuelle sowie ältere CT-Untersuchungen.

Scan/Test	Nuklid	Aktivität (Uptake) MBq	$c_{\text{Herz}}$ mSv/MBq	Herzdosis mSv
Radiojodtherapie	I-131	500 (25-35 %)	1,00E-01	16,3 $\pm$ 1,8
Schilddrüsen-Szinti	Pertechnetat	50	3,00E-03	0,2
Skelett-Szinti	Phosphonat	700	1,20E-03	0,8
Myokard-Szinti (B)	MiBi	250 /400	7,20E-03	1,80/ 2,9
Myokard-Szinti (R)	MiBi	750 /400	6,30E-03	4,7 /2,5
Myokard-Szinti (B+R)	MiBi			6,0 $\pm$ 0,8
Myokard-Szinti (B+R)	Tl201	75	2,00E-01	15,0
RNV	Erythrozyten	750	02,30E-02	17,3
Nieren-Szinti	DTPA	150	1,10E-03	0,2
	MAG3	100	1,80E-04	0,02
Lunge Perfusion	MAA	100-200	9,60E-03	1,4 $\pm$ 0,7
Lunge Ventilation	Technegas	500-1000 (10 %)	1,30 E-02	1,0 $\pm$ 0,2
PET (Dosierung neu)	FDG	200	6,20E-02	12,4
PET (Dosierung alt)	FDG	370	6,20E-02	22,9
Gallen-Szinti	Bridatec	111	2,10E-02	2,3

**Tabelle 6.:** Herzdosisberechnungen für nuklearmedizinische Untersuchungen (Radiojodtherapie als therapeutische Maßnahme mit eingeschlossen).

Scan/Test	bis	Herzdosis mSv	ab	Herzdosis mSv	$\Delta$ mSv
Myokard-Szinti (B+R)	1984	15,00	1985 -2003	10,5	3,2
			2004-Heute	7,8	1,8
Nieren-Szinti	1995	0,2	1996 -Heute	0,1	0,1
PET (FDG)	2000	22,9	2001 -Heute	17,7	7,5

**Tabelle 7.:** Retrospektive Herzdosis für nuklearmedizinische Untersuchungen.

## B. Interviewmaterial

Der im Folgenden abgebildete Befragungsbogen ist derjenige für die Kontrollgruppenbefragung. Inhaltlich umfasst dieser jedoch die komplette Datenerfassung, die auch der der Patienten entspricht. Die Angaben zu Größe und Gewicht wurden den Akten des Herzinfarktregisters beziehungsweise des Studienzentrums entnommen und sind daher nicht in dem Befragungsbogen integriert.

Des Weiteren ist die auf der nächsten Seite abgebildete EV das Schriftstück für die Patienten, da diejenige für die Probanden für diese Befragung in die allgemeine EV für den gesamten Untersuchungsablauf integriert wurde. Es sind aber inhaltlich ebenfalls keine Unterschiede vorhanden.

## Einverständniserklärung

### Diagnostische Strahlenbelastung und Herzinfarkt

Im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie soll der Zusammenhang zwischen Strahlenexpositionen und Herz-Kreislaufkrankungen geprüft werden.

Erste epidemiologische Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang ergaben sich aus Untersuchungen der Japanischen Bevölkerung nach den Atombombenabwürfen. Ferner zeigten Daten des Surveillance, Epidemiology, and End-Results Krebsregisters der USA (SEER) überzeugende Ergebnisse für ein erhöhtes Herzinfarktrisiko nach Strahlentherapie von Patientinnen mit Brustkrebs, die auch in weiteren Analysen bestätigt wurden. Da diese Daten auf höherer Strahlenbelastung basieren, wäre es sehr wichtig zu prüfen, ob auch bei diagnostischer Strahlenbelastung ein erhöhtes Herzinfarktrisiko auftritt.

In dieser Studie werden Herzinfarktpatienten und gleichaltrige Teilnehmer ohne Herzinfarkt mittels eines standardisierten Interviews zur individuellen Strahlenexposition befragt. Diese Angaben werden, wenn möglich, durch Informationen aus den Krankenakten und einer Befragung des Hausarztes ergänzt.

Durchgeführt wird diese Studie von dem Klinikum Augsburg, Abteilung Medizinische Physik und Strahleschutz (Leiter: Dipl.-Phys. J. Kopp) in Zusammenarbeit mit dem KORA-Herzinfarktregister (Leiterin: PD Dr. C. Meisinger) und dem Institut für Epidemiologie des Helmholtz-Zentrum-München (Leiter: Prof. Dr. H. E. Wichmann).

Im Rahmen dieses Projektes ist eine Einsicht in Ihre Patientenakte(n), (inklusive eines eventuell vorhandenen Röntgenpasses) nötig. Alle erhobenen Daten unterliegen den datenschutzrechtlichen Vorschriften. Die Speicherung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form, d.h. unter einer Identifizierungsnummer, getrennt von Namen und Adressen. Auch aus Veröffentlichungen der Ergebnisse wird in keiner Weise hervorgehen, wer an der Studie teilgenommen hat.

Ich bin bereit, dieses Projekt durch meine Teilnahme an der Befragung zu unterstützen und gestatte zudem den Projektmitarbeitern alle benötigten Daten zu erfassen und im oben beschriebenen Umfang weiterzugeben.

Hiermit befreie ich die mit meiner Krankheit/Strahlenanamnese befassten Ärzte und Mitarbeiter dieser Studie insoweit von der ärztlichen Schweigepflicht, als ich Ihnen erlaube, alle für das Projekt notwendigen Informationen über meine Herz-Kreislaufkrankungen sowie über meine Strahlenanamnese auszutauschen und Einsicht in die zugehörigen Unterlagen zu gewähren.

Dies gilt auch für die Unterlagen, die aufgrund gesetzlicher Bestimmungen erstellt werden.

Name, Vorname.....Geb. Datum:.....

Straße, Haus-Nr.:.....

PLZ, Wohnort:.....Tel.: (.....).....

.....  
Datum

.....  
Unterschrift



Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
--------------	-------	----------------	---------	-------------------

Diagnostische Strahlenbelastung und Herzinfarkt (Pilotstudie)

Komplettbogen zur Erfassung der Strahlenanamnese der Kontrollgruppe

Bearbeitungsdatum	<input type="text"/>	Bearbeitungsnummer	<input type="text"/>
Name (des Befragten)	<input type="text"/>		
Vorname (des Befragten)	<input type="text"/>		
Letzter zurückliegender Befragungstermin	<input type="text"/>		

## Personenbezogener Teil

Die folgenden Angaben dienen zur Ermittlung der Kontrolldaten für die retrospektive Fall- Kontrollstudie.

Für eine eventuelle Rückfrage bei dem jeweiligen Hausarzt werden auch dessen Daten abgefragt.

[illegible]

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K7	Haben Sie zurzeit einen Hausarzt?	1	Ja, seit <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren	
		2	Nein	K9
			<input type="text"/>	
K8	Hausarzt: Familienname des Hausarztes Herr/Frau <input type="text"/> (ohne Titel) Vorname, Titel <input type="text"/> Praxisanschrift: Straße, Hausnr. <input type="text"/> PLZ: <input type="text"/> Ort: <input type="text"/>			
K9	Hatten Sie jemals einen (anderen) Hausarzt?	1	Ja	
		2	Nein	K12
			<input type="text"/>	
K10	Vorhergehender Hausarzt: (falls vorhanden/bitte bestmöglich ausfüllen) Familienname des Hausarztes Herr/Frau <input type="text"/> (ohne Titel) Vorname, Titel <input type="text"/> Praxisanschrift: Straße, Hausnr. <input type="text"/> PLZ: <input type="text"/> Ort: <input type="text"/> Im Zeitraum von <input type="text"/> - <input type="text"/> (JJJJ – JJJJ)			
K11	Weiterer Hausarzt (evtl. auch Kinderarzt) : Familienname des Hausarztes Herr/Frau <input type="text"/> (ohne Titel) Vorname, Titel <input type="text"/> Praxisanschrift: Straße, Hausnr. <input type="text"/> PLZ: <input type="text"/> Ort: <input type="text"/> Im Zeitraum von <input type="text"/> - <input type="text"/> (JJJJ – JJJJ)			

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K12	Welches ist Ihr höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss?	1 2 3 4  5	Hauptschule/Volksschule Mittlere Reife/Realschule Abitur/Fachabitur Hochschule/Fachhochschule/Uni Sonstiger Abschluss _____ <div style="text-align: right;">   </div>	
K13	Welches ist Ihr höchster berufsbildender Abschluss?	1 2 3 4 5  6	Kein Abschluss Berufsschule (Lehre) Fachschule/Techniker-/Meisterschule Ingenieur-Schule/Polytechnikum Studium Sonstiger Abschluss _____ <div style="text-align: right;">   </div>	
K14	Waren Sie jemals berufstätig?	1  2	Ja ----- Nein ----- <div style="text-align: right;">   </div>	K18
K15	Bitte machen Sie genauere Angaben zu Ihrem/Ihren ausgeübten Beruf/en und wie würden Sie Ihre Arbeit bzw. Ihre Hauptbeschäftigung einstufen?  Bitte Angabe: Name der Firma/ Arbeitgeber Haupttätigkeit/ausgeübter Beruf  Wichtig: Hier geht es um frühere Berufe, nicht den jetzigen Beruf (siehe K16f)	1. Beruf:          1 2 3  1 2 3 4	_____ _____  Ausgeübt von – bis         -         (JJJJ-JJJJ) bzw. im Alter von     -      Vollzeittätigkeit Teilzeittätigkeit       h/Woche Saisonarbeit       Mon/Jahr  Als schwere körperliche Arbeit Als mittelschwere körperliche Arbeit Als leichte körperliche Arbeit Keine nennenswerte körperliche Arbeit <div style="text-align: right;">   </div>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K15 Fort setz ung	<p>Bitte machen Sie genauere Angaben zu Ihrem/Ihren ausgeübten Beruf/en und wie würden Sie Ihre Arbeit bzw. Ihre Hauptbeschäftigung einstufen?</p> <p>Bitte Angabe:</p> <p>Name der Firma/ Arbeitgeber</p> <p>Haupttätigkeit/ausgeübter Beruf</p>		<p>2. Beruf:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Ausgeübt von – bis</p> <p>____-____ (JJJJ-JJJJ)</p> <p>bzw. im Alter von ____-____</p> <p>1   Vollzeittätigkeit</p> <p>2   Teilzeittätigkeit   ____ h/Woche</p> <p>3   Saisonarbeit   ____ Mon/Jahr</p> <p>_____</p> <p>1   Als schwere körperliche Arbeit</p> <p>2   Als mittelschwere körperliche Arbeit</p> <p>3   Als leichte körperliche Arbeit</p> <p>4   Keine nennenswerte körperliche Arbeit</p> <p>_____</p> <p>3. Beruf:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Ausgeübt von – bis</p> <p>____-____ (JJJJ-JJJJ)</p> <p>bzw. im Alter von ____-____</p> <p>1   Vollzeittätigkeit</p> <p>2   Teilzeittätigkeit   ____ h/Woche</p> <p>3   Saisonarbeit   ____ Mon/Jahr</p> <p>_____</p> <p>1   Als schwere körperliche Arbeit</p> <p>2   Als mittelschwere körperliche Arbeit</p> <p>3   Als leichte körperliche Arbeit</p> <p>4   Keine nennenswerte körperliche Arbeit</p> <p>_____</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K15 Fort setz ung		4. Beruf:	<div> <div></div> <div></div> </div> Ausgeübt von – bis <div> <div></div><div></div><div></div><div></div>-<div></div><div></div><div></div><div></div> (JJJJ-JJJJ)         </div> bzw. im Alter von <div> <div></div><div></div>-<div></div><div></div> </div> <div> <div>1</div> <div>Vollzeittätigkeit</div> </div> <div> <div>2</div> <div>Teilzeittätigkeit <div> <div></div><div></div> </div> h/Woche</div> </div> <div> <div>3</div> <div>Saisonarbeit <div> <div></div><div></div> </div> Mon/Jahr</div> <div> <div></div><div></div> </div> </div> <div> <div>1</div> <div>Als schwere körperliche Arbeit</div> <div> <div></div><div></div> </div> </div> <div> <div>2</div> <div>Als mittelschwere körperliche Arbeit</div> </div> <div> <div>3</div> <div>Als leichte körperliche Arbeit</div> </div> <div> <div>4</div> <div>Keine nennenswerte körperliche Arbeit</div> <div> <div></div><div></div> </div> </div>	
K16	Sind Sie zurzeit berufstätig?	1	Ja	
		2	Nein	K18
			<div></div>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K17	<p>Bitte machen Sie genauere Angaben zu Ihrem jetzigen ausgeübten Beruf, wie würden Sie Ihre Arbeit bzw. Ihre Hauptbeschäftigung einstufen?</p> <p>Bitte Angabe:</p> <p>Name der Firma/ Arbeitgeber</p> <p>Haupttätigkeit/ausgeübter Beruf</p>	<p>jetziger Beruf:</p> <p>1 Vollzeittätigkeit</p> <p>2 Teilzeittätigkeit    _ _  h/Woche</p> <p>3 Saisonarbeit    _ _  Mon/Jahr</p> <p>1 Als schwere körperliche Arbeit</p> <p>2 Als mittelschwere körperliche Arbeit</p> <p>3 Als leichte körperliche Arbeit</p> <p>4 Keine nennenswerte körperliche Arbeit</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>Ausgeübt von – bis  _ _ _ - _ _ _  (JJJJ-JJJJ) bzw. im Alter von  _ _ - _ _ </p> <p> _ </p> <p> _ </p>	
K18	<p>Wie intensiv haben Sie in den letzten Jahren Gymnastik, Fitness oder Sport betrieben?</p> <p>Gefragt wird hier nach der subjektiven Einschätzung der Befragten und in Bezug auf die letzten 2-5 Jahre in etwa!</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>	<p>Sehr intensiv (täglich)</p> <p>Intensiv (mehrmals pro Woche)</p> <p>Weniger Intensiv (&lt;1mal /Woche)</p> <p>Nicht intensiv (&lt;1mal/Monat)</p> <p>Überhaupt nicht</p> <p> _ </p>	
K19	<p>Haben Sie im Alter von ca. 20 Jahren regelmäßig Sport betrieben?</p> <p>Gefragt wird hier nach der subjektiven Einschätzung der Befragten!</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>	<p>Sehr intensiv (täglich)</p> <p>Intensiv (mehrmals pro Woche)</p> <p>Weniger Intensiv (&lt;1mal /Woche)</p> <p>Nicht intensiv (&lt;1mal/Monat)</p> <p>Überhaupt nicht</p> <p> _ </p>	
K20a	Haben Sie in Ihrem Leben über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten regelmäßig geraucht?	<p>1</p> <p>2</p>	<p>Ja</p> <p>Nein</p> <p> _ </p>	<p>K21</p>

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K20 b	Haben Sie mindestens einmal in einem Zeitraum von weniger als 6 Monaten mehr als 400 Zigaretten (ca. 20 Päckchen je 20 ST) geraucht?	1	Ja	K21
		2	Nein <input type="checkbox"/>	
K20c	Haben Sie in Ihrem Leben einmal gelegentlich geraucht?  Zu besonderen Anlässen, nur ganz kurze Zeit etc.	1	Ja	
		2	Nein <input type="checkbox"/>	K28
K21	In welchem Jahr haben Sie mit dem Zigaretten rauchen begonnen oder wie alt waren Sie damals?  Bitte nur eine Angabe, also entweder Jahr oder Alter!		Im Jahr <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>  oder damaliges Alter in Jahren <input type="text"/> <input type="text"/>	
K22	Was war die größte Anzahl Zigaretten, die Sie jemals täglich über einen längeren Zeitraum (mindestens ein halbes Jahr) geraucht haben?  (nicht zwangsweise wie viel Sie momentan rauchen)		Maximale Anzahl <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (pro Tag)  Im Zeitraum <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (JJJJ-JJJJ)  bzw. im Alter von <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	





Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K27	<p>Wann haben Sie mit dem Zigaretten rauchen aufgehört?</p> <p>Falls innerhalb der letzten 12 Monate: Vor wie vielen Monaten haben Sie mit dem Zigaretten rauchen aufgehört?</p> <p>Nur Anzahl der Jahre oder genaue Jahreszahl eintragen!</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>	<p>Weniger als 1 Monat</p> <p>1-3 Monate</p> <p>4-12 Monate</p> <p>Mehr als 12 Monate im Jahr <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> oder seit <input type="text"/><input type="text"/> Jahren</p>	
K28	Haben Sie jemals Zigarren, Zigarillos oder Pfeife geraucht?	<p>1</p> <p>2</p>	<p>Ja</p> <p>Nein</p>	K31
K29	Rauchen Sie diese immer noch?	<p>1</p> <p>2</p>	<p>Ja</p> <p>Nein</p>	K30
K30	<p>Wie viel rauchen oder haben Sie geraucht?</p> <p>(Unter regelmäßig verstehen wir: 1 Zigarillo pro Tag oder mindestens 5 pro Woche oder 2 Zigarren pro Woche oder 2 Pfeifen pro Woche)</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>regelmäßig</p> <p>gelegentlich</p> <p>selten</p>	
K31a	<p>Wurde oder wird in Ihrer Umgebung von anderen geraucht?</p> <p>1=Sehr viel (stark verqualmt) 2=Viel (mittel verqualmt) 3=Kaum ( leicht/ wenig verqualmt) 4=Gar nicht</p> <p>In welchem Zeitraum wurde oder wird in Ihrer Umgebung geraucht? (wenn bis heute geraucht wird dann bitte rechts nach Bindestrich frei lassen)</p> <p>Wie viel Stunden pro Tag haben Sie sich in diesen Räumen aufgehalten oder halten sich</p>	<p>In Ihrem Elternhaus?</p> <p>Wenn ja, im Zeitraum <input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/>-<input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/> (JJJJ-JJJJ) bzw. im Alter von <input type="text"/><input type="text"/>-<input type="text"/><input type="text"/></p> <p>Anzahl der Stunden <input type="text"/><input type="text"/> (pro Tag)</p> <p>Anzahl der rauchenden Personen <input type="text"/><input type="text"/> (Sie selbst nicht mit einbezogen!)</p>		

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K31 b	<p>Wurde oder wird in Ihrer Umgebung von anderen geraucht?</p> <p>1=Sehr viel (stark verqualmt) 2=Viel (mittel verqualmt) 3=Kaum ( leicht/ wenig verqualmt) 4=Gar nicht 8=Trifft nicht zu (alleinstehend)</p> <p>In welchem Zeitraum wurde oder wird in Ihrer Umgebung geraucht? (wenn bis heute geraucht wird dann bitte rechts nach Bindestrich frei lassen)</p> <p>Wie viel Stunden pro Tag haben Sie sich in diesen Räumen aufgehalten oder halten sich dort auf?</p>		<p>In Ihrem eigenen Haushalt (ab Auszug aus Elternhaus)?</p> <p style="text-align: right;"> _ </p> <p>Wenn ja, im Zeitraum  _ _ _ - _ _ _  (JJJJ-JJJJ) bzw. im Alter von  _ _ - _ _ </p> <p>Anzahl der Stunden  _ _  (pro Tag)</p> <p>Anzahl der rauchenden Personen  _ _ </p> <p>(Sie selbst nicht mit einbezogen!)</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K32	<p>Wie viel wird oder wurde von anderen Personen an Ihrem Arbeitsplatz bzw. Arbeitsraum geraucht?</p> <p>1=Sehr viel (stark verqualmt) 2=Viel (mittel verqualmt) 3=Kaum (wenig verqualmt) 4=Gar nicht</p> <p>8=Trifft nicht zu (nie berufstätig)</p> <p>In welchem Zeitraum wurde an Ihrem Arbeitsplatz geraucht (wenn bis heute geraucht wird dann bitte rechts nach Bindestrich frei lassen) und wie viel Stunden pro Tag haben Sie sich in diesen Räumen aufgehalten?</p>		<p>An Ihrem 1. Arbeitsplatz <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, im Zeitraum  <div> <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> <div>-</div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> </div> </div> <div>(JJJJ-JJJJ)</div> </p> <p>bzw. im Alter von <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>-</div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div></p> <p>Anzahl der Stunden <div> <div> <div></div> <div></div> </div> </div> (pro Tag)</p> <p>Falls es mehrere Arbeitsplätze gab (ansonsten weiter mit K33):</p> <p>An Ihrem 2. Arbeitsplatz? <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, im Zeitraum  <div> <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> <div>-</div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> </div> </div> <div>(JJJJ-JJJJ)</div> </p> <p>bzw. im Alter von <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>-</div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div></div></p> <p>Anzahl der Stunden <div> <div> <div></div> <div></div> </div> </div> (pro Tag)</p> <p>An Ihrem 3. Arbeitsplatz? <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, im Zeitraum  <div> <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> <div>-</div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> </div> </div> <div>(JJJJ-JJJJ)</div> </p> <p>bzw. im Alter von <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>-</div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div></div></p> <p>Anzahl der Stunden <div> <div> <div></div> <div></div> </div> </div> (pro Tag)</p> <p>An Ihrem jetzigen Arbeitsplatz? <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, im Zeitraum  <div> <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> <div>-</div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> </div> </div> <div>(JJJJ-JJJJ)</div> </p> <p>bzw. im Alter von <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>-</div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div></div></p> <p>Anzahl der Stunden <div> <div> <div></div> <div></div> </div> </div> (pro Tag)</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
--------------	-------	----------------	---------	-------------------

## Strahlenanamnese

1. Die folgenden Fragen beziehen sich auf beruflich strahlenexponierte Personen. Ist dies definitiv nicht der Fall, so können diese übergangen werden. Personen, die sich nicht sicher sind, ob Sie mit ionisierenden Strahlen zu tun haben oder hatten, sollten die folgenden Fragen beantworten.

K33	Haben Sie jemals einen oder mehrere Beruf/e ausgeübt, bei denen Sie mit ionisierenden Strahlen zu tun hatten?	1	Ja	
	Beispiele für beruflich strahlenexponierten Personen:	2	Nein	K40
	Tätigkeiten in der Medizin, Forschung bzw. phys. Messungen, Strahlenschutz, Entsorgung und Rückbau, Materialsterilisation, Flugpersonal, Bergbau, Wassergewinnung, Radon-Heilbäder, sonstiges.	3	Ich weiß nicht <div style="text-align: right;"> _ </div>	
K34	Um was für einen Art von beruflicher Tätigkeit handelt es sich?	1.Beruf (falls mehrere)	Tätigkeitsfeld _____ _____  Firma _____ _____	
	Wie lange üben/übten Sie diese Tätigkeit aus?   Werden/Wurden Sie dabei aus Gründen des Strahlenschutzes überwacht? (Dosimeter, etc.)	1  2	Im Zeitraum von – bis  _ _ _ _ - _ _ _ _  (JJJJ-JJJJ)  bzw. im Alter von  _ _ - _ _   Ja Nein <div style="text-align: right;"> _ </div>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K35	Bitte machen Sie eine Angabe zur Art der Strahlenquelle mit der Sie in Ihrem Beruf zu tun haben/hatten. (mehrere Antworten möglich!)		<div style="text-align: right;">1=Ja 2=Nein</div> Offene radioaktive Stoffe (Nuklid evtl. Verbindung) <div style="text-align: right;">_____ <input type="checkbox"/></div> Umschlossene radioaktive Stoffe (Nuklid evtl. Verbindung) <div style="text-align: right;">_____ <input type="checkbox"/></div> Röntgenstrahlung <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> Beschleuniger <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> Neutronenquelle <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> Kernkraftwerk <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> Sonstige kerntechnische Anlage <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> Erhöhte natürliche Strahlenexposition (Höhenstrahlung, Berg- und Tiefbau) <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div> Sonstige Strahlenquelle (z.B. Radon in Heilbädern) <div style="text-align: right;">_____ <input type="checkbox"/></div>	
K36	Gab es weitere berufliche Tätigkeiten mit Strahlenexposition?	1	Ja	
		2	Nein	K41
K37	Weitere beruflicher Tätigkeiten mit Strahlenexposition		Tätigkeitsfeld: _____ _____ Firma: _____ _____ Im Zeitraum von – bis ____-____ (JJJJ-JJJJ) bzw. im Alter von ____-____ 1 Ja 2 Nein <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/></div>	
	Wie lange üben/übten Sie diese Tätigkeit aus?			
	Werden/Wurden Sie dabei aus Gründen des Strahlenschutzes überwacht? (Dosimeter, etc.)			

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K38	Bitte machen Sie eine Angabe zur Art der Strahlenquelle mit der Sie in Ihrem Beruf zu tun haben/hatten.		<div style="text-align: right;">1=Ja 2=Nein</div> <p>Offene radioaktive Stoffe (Nuklid evtl. Verbindung)</p> <p>_____ <input type="checkbox"/></p> <p>Umschlossene radioaktive Stoffe (Nuklid evtl. Verbindung)</p> <p>_____ <input type="checkbox"/></p> <p>Röntgenstrahlung <input type="checkbox"/></p> <p>Beschleuniger <input type="checkbox"/></p> <p>Neutronenquelle <input type="checkbox"/></p> <p>Kernkraftwerk <input type="checkbox"/></p> <p>Sonstige kerntechnische Anlage <input type="checkbox"/></p> <p>Erhöhte natürliche Strahlenexposition (Höhenstrahlung, Berg- und Tiefbau) <input type="checkbox"/></p> <p>Sonstige Strahlenquelle (z.B. Radon in Heilbädern)</p> <p>_____ <input type="checkbox"/></p>	
K39	Falls es weitere Tätigkeiten mit Strahlenexposition gab, bitte geben Sie hier kurz die Tätigkeit, Dauer und Art der Strahlenquelle an		<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
K40	Übten Sie im Alter von ca. 20 Jahren Sportarten wie Skifahren, Bergsteigen, -wandern in höheren Lagen (Bergregionen) aus?	1 2	<p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, bitte geben Sie an, etwa wie viele Tage im Jahr Sie in den Bergen waren und um was für Sportarten es sich handelte? (Sommer- und Wintersporttage bitte zusammenzählen)</p> <p>____ Tage / Jahr</p> <p>Sportart(en)</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K41	Treiben Sie zurzeit (d.h. innerhalb der letzten 2-5 Jahre) regelmäßig Sport, wie Skifahren, Bergsteigen, -wandern in höheren Lagen (speziell Bergregionen)?	1 2	<p>Ja</p> <p>Nein</p> <p style="text-align: right;"> _ </p> <p>Wenn ja, bitte geben Sie an, etwa wie viele Tage im Jahr Sie in den Bergen sind und um was für Sportarten es sich handelt? (Sommer- und Wintersporttage bitte zusammenzählen)</p> <p> _ _  Tage / Jahr</p> <p>Sportart(en)</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
K42	Sind sie zurzeit (d.h. innerhalb der letzten 2-5 Jahre) häufig (geschäftlich oder privat) mit dem Flugzeug unterwegs?	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>	<p>Nie</p> <p>Selten (&lt; 1mal pro Jahr)</p> <p>Gelegentlich (1-2 mal pro Jahr)</p> <p>Häufig (3-6 mal pro Jahr)</p> <p>Sehr häufig (&gt; 6 mal pro Jahr)</p> <p style="text-align: right;"> _ </p> <p>Seit wie vielen Jahren fliegen Sie mit dieser Häufigkeit?</p> <p>seit  _ _ _  Jahren (JJJJ)</p> <p>bzw. seit dem Alter von  _ _  (Alter)</p>	K44
K43	Wie verteilen sich die Flüge prozentual auf folgende Kategorien?	<p>Kurzstrecke (innerhalb EU)</p> <p>Langstrecke (Richtung Asien)</p> <p>Langstrecke (Richtung Afrika)</p> <p>Langstrecke (Richtung Amerika)</p> <p>Langstrecke (Richtung Australien)</p> <p>Langstrecke (Richtung Antarktis)</p>	<p> _ _  %</p> <p> _ _  %</p> <p> _ _  %</p> <p> _ _  %</p> <p> _ _  %</p> <p> _ _  %</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K44	<p>Waren sie früher häufig (geschäftlich oder privat) mit dem Flugzeug unterwegs?</p> <p>Mit „früher“ ist ein Zeitraum gemeint der länger als 5 Jahre zurückliegt</p>	<div>1</div> <div>2</div> <div>3</div> <div>4</div> <div>5</div>	<div>Nie</div> <div>Selten (&lt; 1mal pro Jahr)</div> <div>Gelegentlich (1-2 mal pro Jahr)</div> <div>Häufig (3-6 mal pro Jahr)</div> <div>Sehr häufig (&gt; 6 mal pro Jahr)</div> <div> <div></div> </div> <div>Zeitraum in dem die Flüge stattfanden:</div> <div> <div></div> - <div></div> (JJJJ- JJJJ) </div> <div>bzw. im Alter zwischen</div> <div> <div></div>-<div></div> (Alter) </div>	K46
K45	Wie verteilen sich die früheren Flüge prozentual auf folgende Kategorien?	<div>Kurzstrecke (innerhalb EU)</div> <div>Langstrecke (Richtung Asien)</div> <div>Langstrecke (Richtung Afrika)</div> <div>Langstrecke (Richtung Amerika)</div> <div>Langstrecke (Richtung Australien)</div> <div>Langstrecke (Richtung Antarktis)</div>	<div><div></div> %</div> <div><div></div> %</div> <div><div></div> %</div> <div><div></div> %</div> <div><div></div> %</div> <div><div></div> %</div>	



Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
Die folgenden Fragen beziehen sich auf medizinische Strahlenexpositionen, bzw. zielen indirekt darauf ab.				
K46	<p>Haben Sie im Laufe Ihres Lebens (seit der Geburt) unter einer <u>lebensbedrohlichen Krankheit</u> gelitten mit Aufenthalt in einem Krankenhaus/ Notaufnahme?</p> <p>(Tumorerkrankung, Leukämie, (Lungen-)Tuberkulose, Hüftgelenkdysplasie, Nierenprobleme etc.)</p> <p>Wenn ja, mit welchem Alter und wo wurden Sie behandelt (Krankenhaus/Praxis)?</p>	1	Ja	
		2	Nein	K47
		3	Weiß nicht	K47
			<input type="checkbox"/>	
		1. Erkrankung	<p>Im Alter von  __ __  Jahren</p> <p>Art der Erkrankung: _____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Behandlung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		2. Erkrankung	<p>Im Alter von  __ __  Jahren</p> <p>Art der Erkrankung: _____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Behandlung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		3. Erkrankung	<p>Im Alter von  __ __  Jahren</p> <p>Art der Erkrankung: _____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Behandlung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		Weitere	<p>_____</p> <p>_____</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K47	<p>Hatten Sie im Laufe Ihres Lebens einen oder mehrere <u>schwere Unfälle</u> mit Aufenthalt in einem Krankenhaus/Notaufnahme?</p> <p>(Verkehrsunfall, Arbeitsunfall, etc.)</p> <p>Wenn ja, in welchem Alter hatten Sie was für eine Art von Unfall und wo wurden Sie behandelt (Krankenhaus/Praxis)?</p>	1	Ja	
		2	Nein	K48
		3	Weiß nicht	K48
		1. Unfall	<p>Im Alter von <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren</p> <p>Art des Unfalls: _____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Behandlung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		2. Unfall	<p>Im Alter von <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren</p> <p>Art des Unfalls: _____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Behandlung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		3. Unfall	<p>Im Alter von <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren</p> <p>Art des Unfalls: _____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Behandlung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		Weitere	<p>_____</p> <p>_____</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K48	Haben Sie im Kindesalter an den sogenannten „Reihenuntersuchungen“ teilgenommen?  (Röntgenaufnahme der Lunge als Tuberkulose-Vorsorge)	1	Ja	
		2	Nein	K49
		3	Weiß nicht	K49
			<div style="text-align: right;"> _ </div> <div>  _ _ _ _  -  _ _ _ _  (JJJJ- JJJJ) </div> <div>bzw.</div> <div>  _ _ - _ _  (Alter) </div> <div>1 jährlich</div> <div>2 halbjährlich</div> <div>3 unregelmäßig mit etwaiger Anzahl:  _ _ </div> <div style="text-align: right;"> _ </div> <div>Wo fand die Untersuchung statt?</div> <div>_____</div> <div>_____</div>	
K49	Wurden Sie jemals im Brustbereich konventionell geröntgt (d.h. ohne Kontrastmittel, oben genannte Reihenuntersuchungen ausgeschlossen)?  z.B.: Röntgen-Thorax (Übersichtsaufnahme von Herz, Lunge und Brustkorb v.a. Reihenuntersuchungen) Röntgen-Skelett	1	Ja	
		2	Nein	K50
		3	Weiß nicht	K50
			<div style="text-align: right;"> _ </div>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K49 (Fort- set- zung)	Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie untersucht? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Untersuchung an.	<p>1. Unter- suchung</p> <p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Untersuchung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>2. Unter- suchung</p> <p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Untersuchung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>3. Unter- suchung</p> <p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Untersuchung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Weitere</p> <p>_____</p> <p>_____</p>		

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K50	Wurden bei Ihnen im Brustbereich Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt?	1	Ja	
	z.B.: Angiographie (Darstellung der Gefäße allgemein) Arteriographie (Arterien) Phlebographie/Venographie (Venen) Lymphographie (Lymphgefäße)	2	Nein	K51
		3	Weiß nicht	K51
	Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie untersucht? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Untersuchung an.	1. Unter- suchung	<div style="text-align: right;"> _ </div> Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund? _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____	
	2. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund? _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____		
	3. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund? _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____		
	Weitere	_____		

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K51	<p>Wurden bei Ihnen im Brustbereich Durchleuchtungsuntersuchungen durchgeführt?</p> <p>z.B.: Kontrastmittel-Breischluckuntersuchung zur Darstellung des Ösophagus</p> <p>Kontrastmittel-Mahlzeit zur Verfolgung der Magen-Darm-Passage</p> <p>Dünndarm-Kontrastmitteluntersuchung mit Barium und Wasser (Doppelkontrast)</p> <p>Dickdarm-Kontrasteinlauf mit Barium, zusätzlich meist Gabe von Luft (Doppelkontrast)</p> <p>Kontrastuntersuchungen der Speiseröhre, Magen, Darm, Gallenwege</p> <p>Barium-Kontrastmittel (Bariumsulfat, BaSO<sub>4</sub>)</p> <p>Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie untersucht? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Untersuchung an.</p>	1	Ja	
		2	Nein	K52
		3	Weiß nicht	K52
		1. Unter- suchung	<div style="text-align: right;"> _ </div> <p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Untersuchung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		2. Unter- suchung	<p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Untersuchung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		3. Unter- suchung	<p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Wo fand die Untersuchung statt?</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
		Weitere	<p>_____</p> <p>_____</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K52	Wurde bei Ihnen eine Computertomografie (CT) durchgeführt?	1	Ja	
		2	Nein	K53
	Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie untersucht? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Untersuchung an.	1. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund? _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____	
		2. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund? _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____	
		3. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund? _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____	
Weitere		_____ _____		

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K53	Wurde bei Ihnen eine Herzkatheterisierung durchgeführt?	1	Ja	
	(für Herzinfarktpatienten ist gemeint VOR diesem akuten Ereignis)	2	Nein	K54 Frauen K55 Männer
	Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie untersucht? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Untersuchung an	1. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _   _  Anzahl:  _ _  Grund?  _____ _____  Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____	
		2. Unter- suchung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund?  _____ _____  Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____	
3. Unter- suchung		Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund?  _____ _____  Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____		



Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K54	Nur für Frauen (sonst weiter bei K55): Wurde bei Ihnen eine Mammographie durchgeführt?	1	Ja	
		2	Nein	K55
	Wenn ja, in welchem Altersabschnitt wurden Sie wie oft untersucht?  Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Untersuchung an.		<div style="text-align: right;"> _ </div> 1. Unter- suchungs (-Reihe)     _ _ _ _  -  _ _ _ _  (JJJJ- JJJJ) bzw.  _ _ - _ _  (Alter) 1    jährlich 2    alle  _ _  Jahre 3    unregelmäßig mit (etwaiger) Anzahl:  _ _  <div style="text-align: right;"> _ </div> Grund: _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____  2. Unter- suchungs (-Reihe)     _ _ _ _  -  _ _ _ _  (JJJJ- JJJJ) bzw.  _ _ - _ _  (Alter) 1    jährlich 2    alle  _ _  Jahre 3    unregelmäßig mit (etwaiger) Anzahl:  _ _  <div style="text-align: right;"> _ </div> Grund: _____ _____ Wo fand die Untersuchung statt? _____ _____ _____	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.	
K54 (Fort- set- zung)		3. Unter- suchungs (-Reihe)	<div> <div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> <div>-</div> <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> </div> <div>(JJJJ- JJJJ)</div> <div>bzw. <div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> </div> <div>(Alter)</div> </div> <div>1 jährlich</div> <div>2 alle <div> <div></div> <div></div> </div> Jahre</div> <div>3 unregelmäßig mit (etwaiger) Anzahl: <div> <div></div> <div></div> </div> <div> <div></div> <div></div> </div></div> <div>Grund: _____</div> <div>_____</div> <div>Wo fand die Untersuchung statt?</div> <div>_____</div> <div>_____</div> <div>_____</div> <div>_____</div> <div>_____</div> <div>_____</div> <div>_____</div> <div>_____</div> </div> <td>Weitere</td> <td></td>	Weitere	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K55	<p>Wurden Sie schon einmal mit Strahlen behandelt (Strahlentherapie)?</p> <p>Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie therapiert? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Behandlung an.</p>	1	Ja	
		2	Nein	K56
		1. Be- handlung	<p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _   _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund: _____</p> <p>_____</p> <p>Behandlungsort: _____</p> <p>_____</p>	
		2. Be- handlung	<p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _   _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund: _____</p> <p>_____</p> <p>Behandlungsort: _____</p> <p>_____</p>	
		3. Be- handlung	<p>Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _   _ </p> <p>Anzahl:  _ _ </p> <p>Grund: _____</p> <p>_____</p> <p>Behandlungsort: _____</p> <p>_____</p>	
		Weitere	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
K56	Wurden Sie schon einmal mit radioaktiven Substanzen untersucht oder behandelt (aus nuklear-medizinische Maßnahmen)?	1	Ja	
	Z.B. PET/ Radiojodtherapie, (Schilddrüsen-/Thallium-) Szintigraphie etc.	2	Nein	K57
	Wenn ja, in welchem Alter und wie oft wurden Sie untersucht? Wenn möglich geben Sie bitte Ort (Arzt, Krankenhaus, etc.) und Grund der Behandlung an.	1. Be- handlung	<div style="text-align: right;"> _ </div> Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund: _____ _____ Behandlungsort: _____ _____	
	2. Be- handlung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund: _____ _____ Behandlungsort: _____ _____		
	3. Be- handlung	Alter:  _ _  oder Jahr  _ _ _ _  Anzahl:  _ _  Grund: _____ _____ Behandlungsort: _____ _____		

Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT	Weiter mit Nr.
--------------	-------	----------------	---------	-------------------

## Klinische Anamnese

K57	Hatten Sie seit dem letzten Befragungstermin bei KORA einen oder mehrere Herzinfarkt/e, der/die ärztlich behandelt wurde(n)?	1	Ja	
		2	Nein	K59
		3	Ich weiß nicht	K59
K58	Wann ist (sind) der (die) Herzinfarkt(e) aufgetreten?			
	Datum (Monat/Jahr)	Stationär behandelt 1=Ja / 2=Nein	Krankenhaus	KH-Schlüssel
	Erster Herzinfarkt	□□.□□□□	□	□□□□
	Zweiter Herzinfarkt	□□.□□□□	□	□□□□
	Dritter oder Letzter Herzinfarkt	□□.□□□□	□	□□□□
K59	War bei Ihnen vor dieser Befragung folgende ärztlich bestätigte Krankheiten bekannt:	1 = Ja 2 = Nein 3 = Weiß nicht	Alter bei der Feststellung	
	Angina pectoris	□	□□ Jahre	
	Hoher Blutdruck	□	□□ Jahre	
	Erhöhte Blutfette	□	□□ Jahre	
	Durchblutungsstörungen an den Beinen (Schaufensterkrankheit, ausgenommen Krampfadern)	□	□□ Jahre	



Frage Nr.	FRAGE	CODIE- RUNG	ANTWORT		Weiter mit Nr.
K65	Welcher Diabetestyp?	1 2 3	Typ 1 Typ 2 pathologische Glucosetoleranz <div style="text-align: right;"> _ </div>		
K66	Wird der Diabetes medikamentös behandelt?	1	Ja		
		2	Nein		K68
			<div style="text-align: right;"> _ </div>		
K67	Wie wird der Diabetes medikamentös behandelt?	1 2 3	mit Tabletten mit Insulin Beides <div style="text-align: right;"> _ </div>		
K68	Hatten Ihr Vater oder Ihre Mutter folgende Krankheiten und wie alt waren sie, als die Erkrankung auftrat?  Herzinfarkt Schlaganfall Diabetes mellitus		<b>Vater</b>  1= Ja      Alter 2= Nein      beim 3=Weiß    ersten nicht    Auftreten	<b>Mutter</b>  1= Ja      Alter 2= Nein      beim 3=Weiß    ersten nicht    Auftreten	
			<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div>  _      _ _    _      _ _    _      _ _  </div> <div>  _      _ _    _      _ _    _      _ _  </div> </div>		

Auf den folgenden Seiten sind die Befragungsformulare zu sehen, die den Hausärzten zusammen mit einem Anschreiben per Fax zugesendet wurden.

FAX FAX FAX FAX FAX FAX FAX FAX FAX FAX

**HelmholtzZentrum münchen**  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt



**An/To:** Dr. med. Nachname Vorname

**KORA-Studienzentrum**  
Viktoriastr. 3  
86150 Augsburg  
Tel. 0821/ 34 64 2-0  
**Fax 0821/ 34 64 2-55**

**Telefax-Nr.:**

**Von/From:** Dipl. Phys. Janina Höck (Doktorandin der LMU, med. Fakultät)

**Betrifft/Subject:** Kurzfragebogen zur Validierung der Studienteilnehmer-Befragungen

Patienten (Studienprobanden): Nachname Vorname, geboren am \_\_.\_\_.19\_\_  
Nachname Vorname, geboren am \_\_.\_\_.19\_\_

**Nachricht/Message:**



Vorname Nachname, geb. \_\_. \_\_. 19\_\_

Identifikationsnr.

1. Seit wann besucht der Patient Ihre Praxis? \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . \_\_\_\_ [mm. jjjj]
2. Ist Ihnen der vorherige Hausarzt bekannt?
- ☐ Nein (weiter mit Frage 3) ☐ Ja, Frau/Herr \_\_\_\_\_
3. Haben Sie Kenntnisse über den aktuellen Raucherstatus?
- ☐ Raucher ☐ Nichtraucher ☐ Unbekannt
4. Werden oder wurden in Ihrer Praxis Röntgenaufnahmen im Thoraxbereich gemacht?
- ☐ Ja (weiter mit Frage 5) ☐ Nein (weiter mit Frage 6) ☐ keine Angaben (weiter mit Frage 6)
5. Wenn ja, wurden Röntgenaufnahmen von dem oben genannten Patienten im Thoraxbereich durchgeführt?

Wann? (Jahr)	Weswegen?	Art der Aufnahme(n)?	Anzahl

6. Gab es Überweisungen an einen Radiologen/Nuklearmediziner oder sonstige Röntgeneinrichtungen?

Wann? (Jahr)	Weswegen? (bitte auch gewünschtes Röntgenverfahren wie CT, konv. Röntgen, Angio, Szinti etc.)	Wohin wurde überwiesen?

Vorname Nachname, geb. \_\_. \_\_. 19\_\_

Identifikationsnr.

## 7. Sind Ihnen (größere)\* operative Eingriffe am Patienten bekannt?

Wann? (Jahr)	Weswegen?	Wo fand die OP statt?

\* Eingriffe, die z.B. eine Vollnarkose erfordern und daher auf eine vorhergehende Lungenaufnahme hindeuten oder vorhergehende diagnostische Röntgenverfahren implementieren

## 8. Sind folgende Risikofaktoren für eine Herz-Kreislaferkrankung bekannt?

Angina Pectoris: ☐ Nein ☐ Ja, seit dem Jahr \_\_\_\_Hypertonie: ☐ Nein ☐ Ja, seit dem Jahr \_\_\_\_Erhöhte Blutfette: ☐ Nein ☐ Ja, seit dem Jahr \_\_\_\_Diabetes: ☐ Nein ☐ Ja, seit dem Jahr \_\_\_\_

periphere arterielle Verschlusskrankheiten:

☐ Nein ☐ Ja, seit dem Jahr \_\_\_\_Schlaganfall: ☐ Nein ☐ Ja, Anzahl: \_\_\_\_ 1. im Jahr \_\_\_\_

2. im Jahr \_\_\_\_

3. oder letzter im Jahr \_\_\_\_

Sonstiges (chron. oder angeborene Herzleiden, Nieren-/Lungenerkrankungen etc.):

---



---